

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



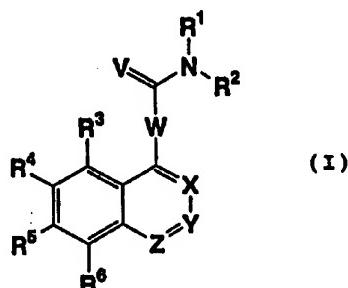
(51) 国際特許分類6 C07D 215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K 31/495, 31/50, 31/535, 31/55		A1	(11) 国際公開番号 WO98/14431
			(43) 国際公開日 1998年4月9日(09.04.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03510			佃 英次(TSUKUDA, Eiji)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP)
(22) 国際出願日 1997年10月1日(01.10.97)			入江純子(IRIE, Junko)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1064-11 Shizuoka, (JP)
(30) 優先権データ 特願平8/260743	1996年10月1日(01.10.96)	JP	小田祥二(ODA, Shoji)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩666-27 Shizuoka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)			(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松野研司(MATSUNO, Kenji)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩586-2 Shizuoka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
市村通朗(ICHIMURA, Michio)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP)			
野本裕二(NOMOTO, Yuji)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町中土狩557 Shizuoka, (JP)			
藤原繁喜(FUJIWARA, Shigeki)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市若町田104-2 Shizuoka, (JP)			
井出慎一(IDE, Shinichi)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩80-1 Shizuoka, (JP)			

(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称 含窒素複素環化合物

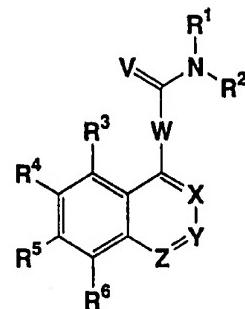
(57) Abstract

Nitrogenous heterocyclic compounds of general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, which hinder the phosphorylation of PDGF acceptors and the abnormal proliferation or migration of cells and so are effective in preventing or treating cell proliferative diseases such as arterial sclerosis, vascular reocclusion diseases, cancer and glomerulosclerosis, wherein V is oxygen or sulfur; W is 1,4-piperazinediyl or 1,4-homopiperazinediyl which may be substituted with unsubstituted alkyl on the ring; X is nitrogen or C-R¹, Y is nitrogen or C-R¹ and Z is nitrogen or C-R¹, with at least one of X, Y and Z being nitrogen; R¹ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl or the like; R² is substituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl or the like; R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen, halogeno, substituted or unsubstituted alkyl, nitro, cyano, -COR¹², -NR¹⁵R¹⁶ or the like; R⁷ is halogeno or the like; R⁸ is the same as defined above for R⁷; and R⁹ is hydrogen or -COR¹¹.



(57) 要約

PDGF 受容体のリン酸化を阻害し異常な細胞増殖や遊走を阻害することにより動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体硬化症等の細胞増殖性疾患の予防または治療に對して有用な一般式 (I)



(I)

{式中、Vは酸素原子または硫黄原子を表し、Wは環上の炭素が非置換アルキル基で置換してもよい1, 4-ビペラジンジイルまたは1, 4-ホモビペラジンジイルを表し、Xは窒素原子またはC-R⁹を表し、Yは窒素原子またはC-R⁸を表し、Zは窒素原子またはC-R⁷を表し（但しX、YおよびZの少なくとも一つは窒素原子を表す）、R¹は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基等を表し、R²は置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基等を表し、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは非置換のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、-OR¹²、-NR¹⁵R¹⁶等を表し、R⁷はハロゲン原子等を表し、R⁸は前記R⁷と同義であり、R⁹は水素原子または-COR¹¹を表す}で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出版のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL アルバニア	ES スペイン	LK スリランカ	SE スウェーデン
AM アルメニア	FI フィンランド	LR リベリア	SG シンガポール
AT オーストリア	FR フランス	LS レソト	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	GA ガボン	LT リトアニア	SK スロヴァキア共和国
AZ アゼルバイジャン	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SL シエラレオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	SN セネガル
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	SZ スワジ兰ド
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドバ共和国	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TG トーゴ
BG ブルガリア	GW ギニアビサウ	MK マケドニア旧ユーゴス	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GR ギリシャ	ラヴィニア共和国	TM トルコメニスタン
BR ブラジル	HU ハンガリー	ML マリ	TR トルコ
BY ベラルーシ	ID インドネシア	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	IE アイルランド	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CF 中央アフリカ共和国	IL イスラエル	MW マラウイ	UG ウガンダ
CG コンゴ	IS アイスランド	MX メキシコ	US 米国
CH スイス	IT イタリア	NE ニジエール	UZ ウズベキスタン
CI コート・ジボアール	JP 日本	NL オランダ	VN ヴィエトナム
CM カメルーン	KE ケニア	NO ノルウェー	YU ユーゴスラビア
CN 中国	KG キルギスタン	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CU キューバ	KP 朝鮮民主主義人民共和国	PL ポーランド	
CZ チェコ共和国	KR 大韓民国	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KZ カザフスタン	RO ルーマニア	
DK デンマーク	LC セントルシア	RU ロシア連邦	
EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SD スーダン	

明細書
含窒素複素環化合物

技術分野

本発明は、血小板由来成長因子(PDGF)受容体のリン酸化阻害作用を有し、動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体硬化症等の細胞増殖性疾患の治療に有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

背景技術

動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の血管再閉塞、癌、糸球体腎炎、糸球体硬化症、乾癬、関節リウマチ等の細胞増殖性疾患には、PDGFが増悪因子として作用していることが知られている [セル(Cell), 46, 155-169 (1986)、サイエンス(Science), 253, 1129-1132 (1991)、日本臨床, 50, 3038-3045 (1992)、ネフロール・ダイアル・トランプ(Transplant), 10, 787-795 (1995)、キドニー・インターナショナル(Kidney International), 43(Suppl. 39), 86-89 (1993)、ジャーナル・オブ・リューマトロジー(Journal of Rheumatology), 21, 1507-1511 (1994)、スカンジナビアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー(Scandinavian Journal of Immunology), 27, 285-294 (1988)等]。

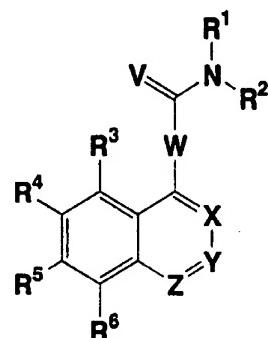
医薬として有用なキナゾリン誘導体としては、例えば南アフリカ特許6706512 (1968)に、N,N-ジメチル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミドが気管支拡張薬として記載されている。また、特開平5-208911およびWO 96/09294に、ジメトキシキナゾリン誘導体が上皮成長因子(EGF)受容体のリン酸化阻害剤として記載されている。また、ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア(Pharmacology Biochemistry and Behavior), 53, 87-97 (1996)およびヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry), 31, 417-425 (1996)に、ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト作用を有するキノリン誘導体が、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Indian Journal of Chemistry), 26B, 550-555 (1987)に、抗寄生虫薬として有用なキノリン誘導体が記載されている。

また、PDGF受容体リン酸化阻害剤としては、WO 92/20642に、ビスマノーおよび二環式アリールおよびヘテロアリール化合物が知られ、キャンサー・リサーチ(Cancer Research), 54, 6106(1994)にキノキサリン誘導体が知られ、特開平6-87834に、ピリミジン誘導体が知られている。さらに日本薬学会第16年会(金沢)1996、講演要旨集2、275ページ、29(C2)15-2に、ジメキシキノリン誘導体が知られている。

発明の開示

本発明の目的は、PDGF受容体のリン酸化を阻害し異常な細胞増殖や遊走を阻害することにより動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体硬化症等の細胞増殖性疾患の予防または治療に対して有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

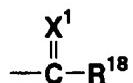
本発明は、一般式(I)



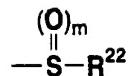
(I)

{式中、Vは酸素原子または硫黄原子を表し、Wは環上の炭素が同一もしくは異なる1~4個のアルキル基で置換されていてもよい1,4-ピペラジンジイルまたは1,4-ホモピペラジンジイルを表し、R¹は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘ

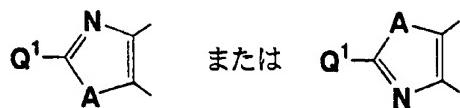
テロアリールアルキル基を表し、R²は置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基、-COR¹⁰（式中、R¹⁰はR¹と同義である）または-SO₂R¹¹（式中、R¹¹は置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す）を表し、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は同一または異なるて水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは非置換のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、-OR¹²〔式中、R¹²は前記R¹⁰と同義であるか、-COR¹³（式中、R¹³は前記R¹⁰と同義である）または-SO₂R¹⁴（式中、R¹⁴は前記R¹¹と同義である）を表す〕、-NR¹⁵R¹⁶〔式中、R¹⁵は前記R¹⁰と同義であり、R¹⁶は前記R¹⁰と同義であるか、-SO₂R¹⁷（式中、R¹⁷は前記R¹¹と同義である）または



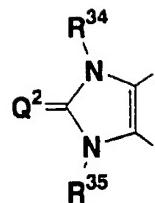
〔式中、X¹は酸素原子または硫黄原子を表し、R¹⁸はR¹⁰と同義であるか、-OR¹⁹（式中、R¹⁹は前記R¹¹と同義である）または-NR²⁰R²¹（式中、R²⁰は前記R¹⁰と同義であり、R²¹は前記R¹⁰と同義であるか、R²⁰とR²¹が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表す〕を表すか、R¹⁵とR¹⁶が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す〕、



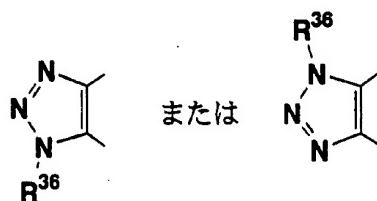
[式中、mは0～2の整数を表し、mが0のときR²²は前記R¹⁰と同義であり、mが1のときR²²は前記R¹¹と同義であり、mが2のときR²²は前記R¹¹と同義であるか、-OR²³（式中、R²³は前記R¹⁰と同義である）または-NR²⁴R²⁵（式中、R²⁴およびR²⁵は同一または異なってそれぞれ前記R¹⁰と同義であるか、R²⁴とR²⁵が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表す] または-COR²⁶ [式中、R²⁶は前記R¹⁰と同義であるか、-OR²⁷（式中、R²⁷は前記R¹⁰と同義である）または-NR²⁸R²⁹（式中、R²⁸およびR²⁹は同一または異なってそれぞれ前記R¹⁰と同義であるか、R²⁸とR²⁹が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表す] を表すか、R³、R⁴、R⁵およびR⁶のうちの隣りあう2つが一緒にになってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを表すか、R³、R⁴、R⁵およびR⁶のうちの隣りあう2つがそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換のフェニル環を形成するか、R³とR⁴、R⁴とR⁵またはR⁵とR⁶がそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒にになって



[式中、Aは酸素原子、硫黄原子または-NR³⁰-（式中、R³⁰は前記R¹⁰と同義である）を表し、Q¹は前記R¹⁰と同義であるか、-NR³¹R³²（式中、R³¹およびR³²は同一または異なってそれぞれ前記R¹⁰と同義であるか、R³¹とR³²が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）または-SR³³（式中、R³³は前記R¹⁰と同義である）を表す]、または



(式中、R³⁴およびR³⁵は同一または異なってそれぞれ前記R¹⁰と同義であり、Q²は酸素原子、硫黄原子または=N-C≡Nを表す) または



(式中、R³⁶は前記R¹⁰と同義である) を表し、Zは窒素原子またはC-R⁷ [式中、R⁷は前記R¹⁰と同義であるか、ハロゲン原子、-OR³⁷ (式中、R³⁷は前記R¹⁰と同義である) 、-SR³⁸ (式中、R³⁸は前記R¹⁰と同義である) または-NR³⁹R⁴⁰ (式中、R³⁹は前記R¹⁰と同義であり、R⁴⁰は前記R¹⁰と同義であるか、R³⁹とR⁴⁰が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す) を表し、Yは窒素原子またはC-R⁸ (式中、R⁸は前記R⁷と同義である) を表し、Xは窒素原子またはC-R⁹ [式中、R⁹は水素原子または-COOOR⁴¹ (式中、R⁴¹は前記R¹⁸と同義である) を表す] を表す。但し、X、YおよびZの少なくとも一つは窒素原子を表す) で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

以下に、本発明化合物(I)における各基の定義において用いられる置換基の具体例を示すが、これらは本発明の好ましい例を示すものであって、勿論これらによって限定されるものではない。

一般式(I)の各基の定義において、アルキル基としては、直鎖または分岐状の炭素数1～16の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチ

ル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ヘキサデシル等が挙げられ、脂環式アルキル基としては、炭素数3～12の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシル等の単環式の基、ピナニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチル、アダマンチル、ヘキサヒドロ-4,7-メタノ-1H-インデニル、4-ヘキシリビシクロ[2.2.2]オクチル等の多環式の基が挙げられ、脂環式複素環基としては、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒にになった含窒素脂環式複素環基としては、ピロリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒にになった含窒素複素環基としては、ピロリジニル、ピペリジル、ホモピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル等が挙げられ、アルケニル基としては、直鎖または分岐状の炭素数2～16の、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、メタクリル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、デセニル、ドセニル、ヘキサデセニル等が挙げられ、アルキニル基としては、直鎖または分岐状の炭素数2～16の、例えばエチニル、プロバルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、デシニル、ドデシニル、ヘキサデシニル等が挙げられる。アリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、ピレニル等が挙げられ、アラルキル基としては、炭素数7～15の、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、フェニルシクロプロピル等が挙げられ、ヘテロアリール基としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テト

ラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ブリニル等が挙げられる。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は前記ヘテロアリール基と同義であり、アルキル部分は前記アルキル基と同義である。ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばニトロ基；シアノ基；ヒドロキシリ基；オキソ基；ハロゲン原子；脂環式アルキル基；アリール基；脂環式複素環基；カルボキシリ基；ホルミル基； $R^{42}CO-E^1-$ （式中、 E^1 は単結合または酸素原子を表し、 R^{42} はアルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシリ基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；N-脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）； $-NR^{43}R^{44}$ （式中、 R^{43} および R^{44} は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルカノイル基；脂環式アルカノイル基；脂環式複素環カルボニル基；アルケノイル基；アルキノイル基；置換もしくは非置換のアロイル基；アラルキルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；アルコキシカルボニル基；脂環式アルコキシカルボニル基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルキニルオキシカルボニル基；置

換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル基；アラルキルオキシカルボニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；ヘテロアリールアルコキシカルボニル基；アルキルスルホニル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式複素環スルホニル基；アルケニルスルホニル基；アルキニルスルホニル基；置換もしくは非置換のアリールスルホニル基；アラルキルスルホニル基；ヘテロアリールスルホニル基またはヘテロアリールアルキルスルホニル基を表す）；ウレイド基；チオウレイド基；アルコキシカルボニルアミノ基；脂環式アルコキシカルボニルアミノ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニルアミノ基；アルケニルオキシカルボニルアミノ基；アルキニルオキシカルボニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルアミノ基；アラルキルオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノ基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；スルホ基；トリフルオロメチルスルフィニル基；アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式複素環スルフィニル基；アルケニルスルフィニル基；アルキニルスルフィニル基；置換もしくは非置換のアリールスルフィニル基；アラルキルスルフィニル基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基；-SO₂R⁴⁵（式中、R⁴⁵はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；N-脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）；

アルキルスルホニルオキシ基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基；脂環式複素環スルホニルオキシ基；アルケニルスルホニルオキシ基；アルキニルスルホニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ基；アラルキルスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；メルカプト基または $-S-G^1-R^{46}$ （式中、 G^1 は単結合、 $C\ O$ または $S\ O_2$ を表し、 R^{46} はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を表す）等が挙げられる。

置換脂環式アルキル基、置換脂環式複素環基、置換含窒素脂環式複素環基、置換含窒素複素環基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリールアルキル基および置換フェニル環の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばニトロ基；シアノ基；ヒドロキシル基；ハロゲン原子；メチレンジオキシ基； $-(OCH_2CH_2)_nO-$ （式中、 n は1～6の整数を表す）；トリメチレン基；トリフルオロメチル基；ジフルオロメトキシ基；トリフルオロメトキシ基；アジド基；チオシアナト基；置換もしくは非置換のアルキル基；置換もしくは非置換の脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；カルボキシル基；ホルミル基； $R^{47}CO-E^2-$ （式中、 E^2 は単結合または酸素原子を表し、 R^{47} はアルキル基；トリフルオロメチル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基； $\text{O}-$ 脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；置換もしくは非置換のN-脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；ア

ラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）； $-NR^{48}R^{49}$ （式中、 R^{48} および R^{49} は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルカノイル基；脂環式アルカノイル基；脂環式複素環カルボニル基；アルケノイル基；アルキノイル基；置換もしくは非置換のアロイル基；アラルキルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；アルコキシカルボニル基；脂環式アルコキシカルボニル基； $\text{O}-$ 脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルキニルオキシカルボニル基；置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル基；アラルキルオキシカルボニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；アルキルスルホニル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式複素環スルホニル基；アルケニルスルホニル基；アルキニルスルホニル基；置換もしくは非置換のアリールスルホニル基；アラルキルスルホニル基；ヘテロアリールスルホニル基またはヘテロアリールアルキルスルホニル基を表す）； $-CBNR_xR_y$ （式中、Bは酸素原子または硫黄原子を表し、 R_x 、 R_y は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す）；アルコキシカルボニルアミノ基；脂環式アルコキシカルボニルアミノ基； $\text{O}-$ 脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニルアミノ基；アルケニルオキシカルボニルアミノ基；アルキニルオキシカルボニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルアミノ基；アラルキルオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノ基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基； $\text{O}-$ 脂環式複素環置換ヒドロキシリ基；アルケニルオキシリ基；アルキニルオキシリ基；置換もし

基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；スルホ基；トリフルオロメチルスルフィニル基；アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式複素環スルフィニル基；アルケニルスルフィニル基；アルキニルスルフィニル基；置換もしくは非置換のアリールスルフィニル基；アラルキルスルフィニル基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基； $-SO_2R^{50}$ （式中、 R^{50} はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基； $\text{O}-$ 脂環式複素環置換ヒドロキシリ基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基； $N-$ 脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）；アルキルスルホニルオキシ基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基；脂環式複素環スルホニルオキシ基；アルケニルスルホニルオキシ基；アルキニルスルホニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ基；アラルキルスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；メルカプト基または $-S-G^2-R^{51}$ （式中、 G^2 は単結合、COまたは SO_2 を表し、 R^{51} はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を表す）；置換もしくは非置換のアリールアゾ基；ヘテロアリールアゾ基等が挙げられる。

置換基の定義において、アルキル基およびアルコキシ基；アルキルアミノ基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；アルコキシカルボニル基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニルオキシ基のアルキル部分は、前記アルキル基と同義であり、脂環式アルキル基および脂環式アルコキシ基；脂環式アルキルア

ミノ基；脂環式アルカノイル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式アルコキカルボニル基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基の脂環式アルキル部分は、前記脂環式アルキル基と同義であり、脂環式複素環基およびO-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；N-脂環式複素環置換アミノ基；脂環式複素環カルボニル基；脂環式複素環スルホニル基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；脂環式複素環スルフィニル基；脂環式複素環スルホニルオキシ基の脂環式複素環部分は、前記脂環式複素環基と同義であり、アルケニル基およびアルケニルオキシ基；アルケニルアミノ基；アルケノイル基；アルケニルスルホニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルケニルスルフィニル基；アルケニルスルホニルオキシ基のアルケニル部分は、前記アルケニル基と同義であり、アルキニル基およびアルキニルオキシ基；アルキニルアミノ基；アルキノイル基；アルキニルスルホニル基；アルキニルオキシカルボニル基；アルキニルスルフィニル基；アルキニルスルホニルオキシ基のアルキニル部分は、前記アルキニル基と同義であり、アリール基およびアリールオキシ基；アリールアミノ基；アロイル基；アリールスルホニル基；アリールオキシカルボニル基；アリールスルフィニル基；アリールスルホニルオキシ基；アリールアゾ基のアリール部分は、前記アリール基と同義であり、アラルキル基およびアラルキルオキシ基；アラルキルアミノ基；アラルキルカルボニル基；アラルキルスルホニル基；アラルキルオキシカルボニル基；アラルキルスルフィニル基；アラルキルスルホニルオキシ基のアラルキル部分は、前記アラルキル基と同義であり、ヘテロアリール基およびヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアミノ基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールスルホニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールスルホニロキシ基；ヘテロアリールアゾ基のヘテロアリール部分は、前記ヘテロアリール基と同義であり、ヘテロアリールアルキル基およびヘテロアリールアルキルオキシ基；ヘテロアリールアルキルアミノ基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；ヘテロアリールアルキルスルホニル基；ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルホニルオキシ基の

ヘテロアリールアルキル部分は、前記ヘテロアリールアルキル基と同義であり、ハロゲン原子は、前記ハロゲン原子と同義である。置換アルキル基および置換N-脂環式複素環置換アミノ基の置換基としては、ヒドロキシル基；オキソ基、-NR⁵²R⁵³（式中、R⁵²およびR⁵³は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシカルボニル基またはR⁵²およびR⁵³が隣接する窒素原子と一緒にになって含窒素脂環式複素環基を表し、アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシカルボニル基および隣接する窒素原子と一緒にになった含窒素脂環式複素環基はそれぞれ前記と同義である）等があげられ、置換脂環式アルキル基；置換アリール基；置換アリールオキシ基；置換アリールアミノ基；置換アロイル基；置換アリールスルホニル基；置換アリールオキシカルボニル基；置換アリールオキシカルボニルアミノ基；置換アリールオキシ基；置換アリールスルフィニル基；置換アリールスルホニルオキシ基および置換アリールアゾの置換基としては、アルキル基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシル基；ハロゲン原子；-NR⁵⁴R⁵⁵（式中、R⁵⁴およびR⁵⁵は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を表し、アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、それぞれ前記と同義である）等があげられ、アルキル基およびハロゲン原子は前記と同義である。

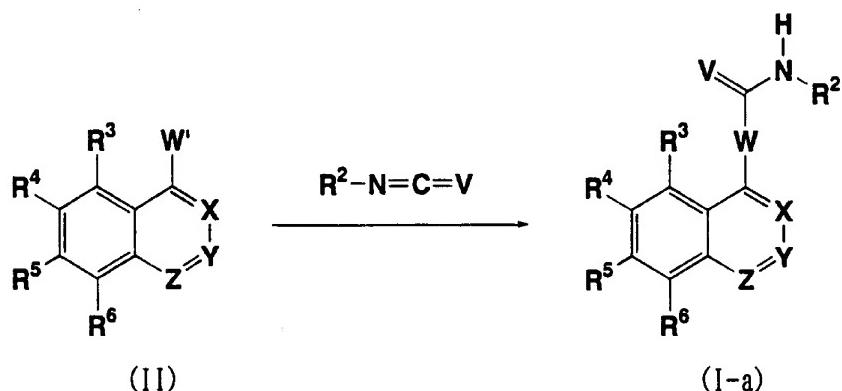
化合物（I）の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、薬理学的に許容され

る金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

製造法 1

化合物（I）において、R¹ が水素原子である化合物（I-a）は、次の反応工程に従い製造することができる。

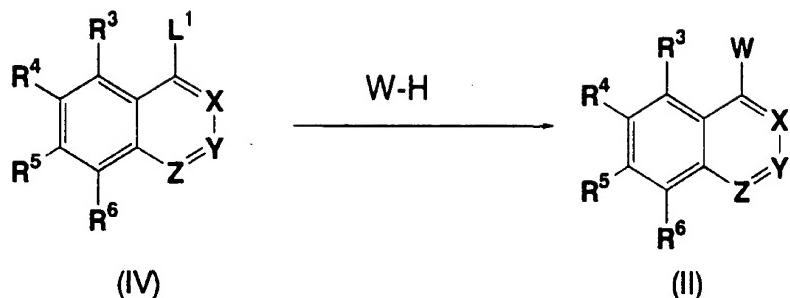


(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、Z、VおよびWは前記と同意義を表し、W'は環状の炭素が非置換アルキル基で置換してもよい1-ピペラジニルまたは1-エチピペラジニルを表す)

化合物(I-a)は、化合物(II)と公知の方法によって得られるイソシアネート(R^2NCO)〔例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations), S. R. サンドラー(Sandler)ら著, 1巻, 305頁, アカデミック・プレス・インコーポレイテッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1968年)、シンセ

ティック・オーガニック・ケミストリー(Synthetic Organic Chemistry) , R. B. ワーグナー(Wagner)ら著, 第3編, 640頁, ジョン・ワイリー(John Wiley) (1961年) 等] またはイソチオシアネート(R²NCS) [例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations) , S. R. サンドラー(Sandler) ら著, 1巻, 312頁, アカデミック・プレス・インコーポレイテッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1968年) 、シンセティック・オーガニック・ケミストリー(Synthetic Organic Chemistry) , R. B. ワーグナー(Wagner)ら著, 第3編, 829頁, ジョン・ワイリー(John Wiley) (1961年) 等] とを、必要により例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブロキシド等の金属アルコキシド等の塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、-20℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。

なお、原料化合物(I I)は、南アフリカ特許6706512(1968)、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Ind. J. Chem.), 26B, 550-555(1987)等に記載されている方法、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができ、また、次式によっても得ることができる。



(式中、 L^1 は脱離基を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、W、X、Y、Zは前記と同意義を表す)

L^1 の定義における脱離基はハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ等を表し、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシは前記と同意義を表す。

化合物（Ⅱ）は、化合物（Ⅳ）と化合物W-Hとを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

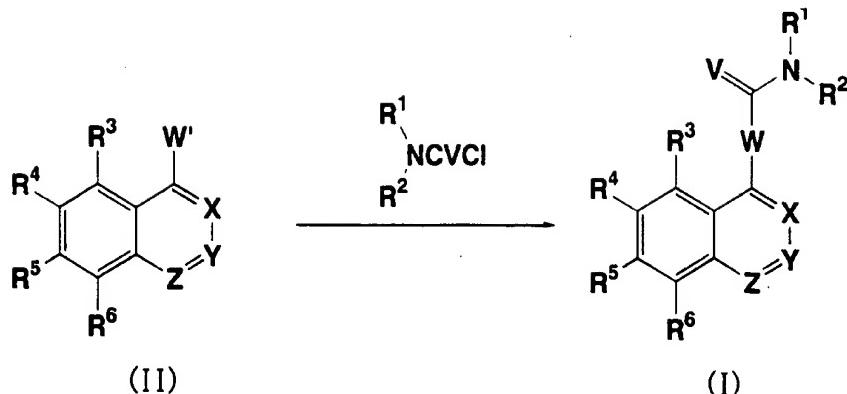
上記製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、反応点以外を保護したW-Hを用いて反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えばエトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等の、プ

ロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W.)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年) 等に記載されている保護基をあげることができる。保護基の導入および脱離方法は、有機合成化学で常用される方法【例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年) 参照】等に記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

なお、原料化合物(I V)は、市販の化合物であるか、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.), 890-899 (1947)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.), 561-572 (1962)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.), B, 449-454 (1967)、ジャーナル・オブ・インディアン・ケミカル・ソサエティー(J. Indian Chem. Soc.), 36, 787-791 (1959)、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 17, 1571-1575 (1952)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 14, 1060-1066 (1971)、フランス特許1388756 (1965)、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 68, 1204-1208, (1946)、特開昭60-120872、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 39, 918-928 (1996)、南アフリカ特許67 06512 (1968) 等に記載されている方法、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 2

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することができる。

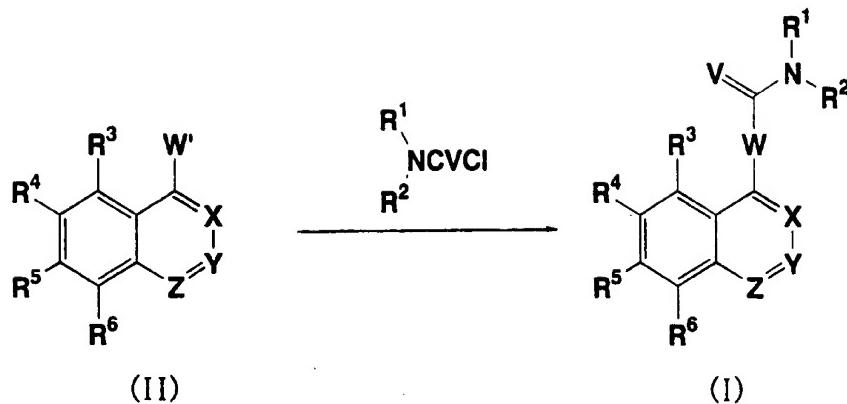


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、Z、V、WおよびW'は前記と同意義を表す)

化合物(I)は、化合物(II)と公知の方法〔例えば、バイルシュタイン(Beilstein), 4, 73 (1922)、バイルシュタイン(Beilstein), 4, 75 (1922)、ベリヒテ・デア・ドイチエン・ケミッシャン・ゲゼルシャフト(Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft), 12, 1163 (1879)、ベリヒテ・デア・ドイチエン・ケミッシャン・ゲゼルシャフト(Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft), 26, 1681 (1893)等〕によって得られるカルバモイルクロライドまたはチオカルバモイルクロライドとを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、-20℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

製造法 3

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、L²は脱離基を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、Z、V、WおよびW'は前記と同意義を表す)

L²の定義における脱離基は低級アルコキシ、低級アルキルチオ、4-ニトロフェニルオキシ等を表し、低級アルコキシおよび低級アルキルチオは前記と同意義を表す。

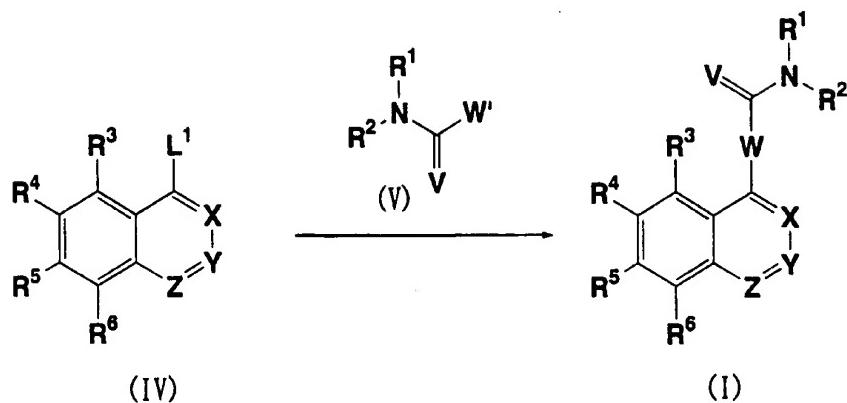
化合物(I)は、化合物(III)と化合物(IV)とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

なお、原料化合物(III)は、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレバレーションズ(Organic Functional Group Preparations), S. R. サンドラー(Sandler)ら著、2巻、223頁、アカデミック・プレス・インコーポレイ

テッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1971年) 等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 4

化合物（I）は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 L' は脱離基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 W および W' は前記と同意義を表す)

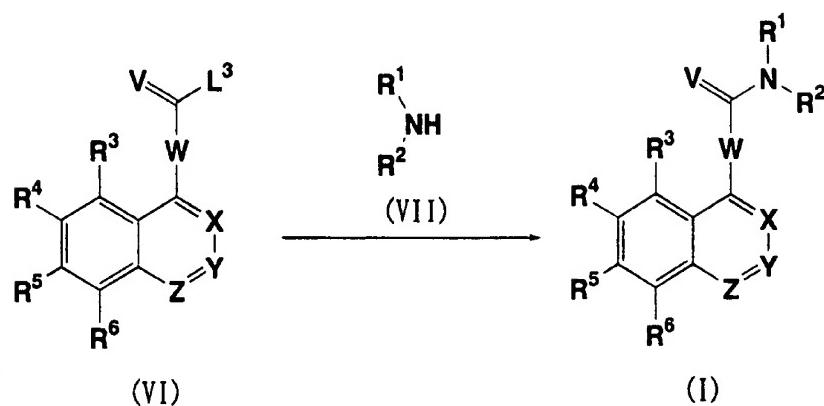
L'の定義における脱離基は前記と同意義を表し、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルオキシおよび低級アルキルスルホニルは前記と同意義を表す。

化合物(I)は、化合物(IV)と化合物(V)とを、必要により塩基存在下、適當な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

なお、原料化合物(V)は、特開昭60-120872等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法5

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、L³は脱離基を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、V、W、X、YおよびZは前記と同意義を表す)

L³の定義における脱離基はハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、4-ニトロフェニルオキシ等を表し、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級アルキルチオは前記と同意義を表す。

化合物(I)は、化合物(VI)と化合物(VII)とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられ

る。

なお、原料化合物(VI)は、南アフリカ特許67 06512(1968)、米国特許3723434(1973)等に記載されている方法、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

上記製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)参照〕等を用いることにより目的化合物を得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(Larock)著(1989年)等〕によっても行うことができ、化合物(I)の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体(I)へ導くことができるものもある。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

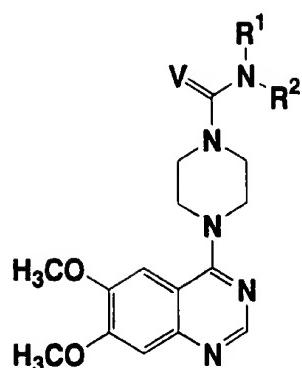
化合物(I)の中には、互変異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適當な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

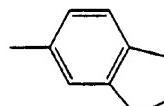
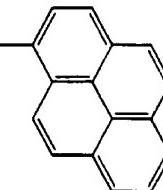
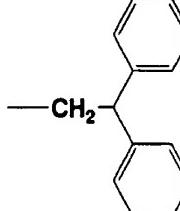
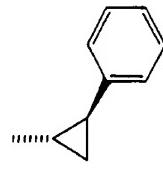
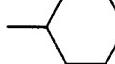
上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。

第1表-1

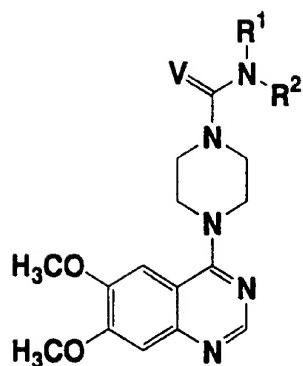


化合物番号	V	R ¹	R ²
1	O	H	-C ₆ H ₅ -
2	S	H	-C ₆ H ₅ -
3	O	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅ -
4	O	H	-C(=O)-C ₆ H ₅ -
5	O	H	-S(=O)(=O)-C ₆ H ₅ -
6	S	H	-C(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ -
7	S	H	-C(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₅ -
8	O	H	-C ₆ H ₃ (C ₆ H ₅)-

第1表-2

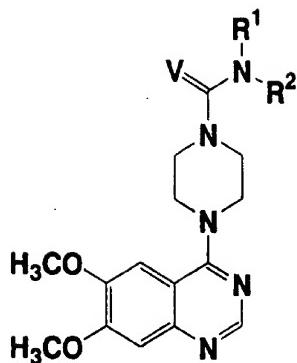
化合物番号	V	R ¹	R ²					
				9	10	11	12	13
9	S	H						
10	S	H						
11	S	H						
12	O	H						
13	O	H						

第1表-3



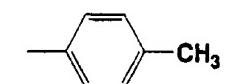
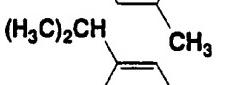
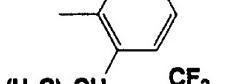
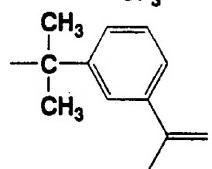
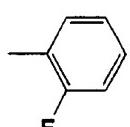
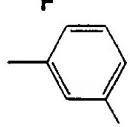
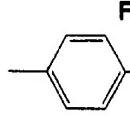
化合物番号	V	R ¹	R ²
14	O	H	
15	S	H	
16	S	H	
17	O	H	
18	O	H	
19	O	H	
20	O	H	
21	S	H	
22	S	H	

第1表-4

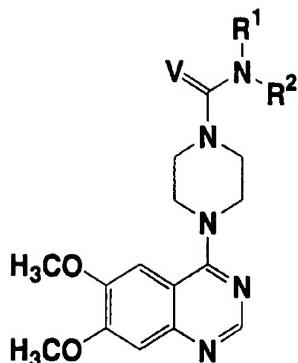


化合物番号	V	R ¹	R ²
23	O	H	-C ₆ H ₄ -CF ₃
24	S	H	-C ₆ H ₄ -CH=CH ₂
25	S	H	-C ₆ H ₄ -C ₁₀ H ₂₁
26	O	H	-C ₆ H ₄ -CH ₂ C ₆ H ₅
27	S	H	-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₅
28	O	H	-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅
29	O	H	-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂

第1表-5

化合物番号	V	R ¹	R ²
30	O	H	
31	O	H	
32	O	H	
33	O	H	
34	O	H	
35	O	H	
36	O	H	

第1表-6

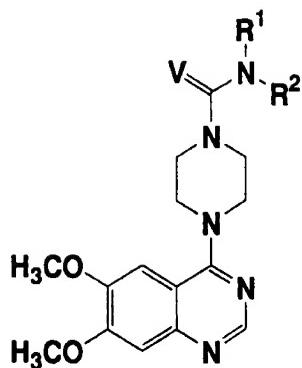


化合物番号	V	R ¹	R ²
37	S	H	
38	O	H	
39	O	H	
40	O	H	
41	S	H	
42	S	H	
43	O	H	

第1表-7

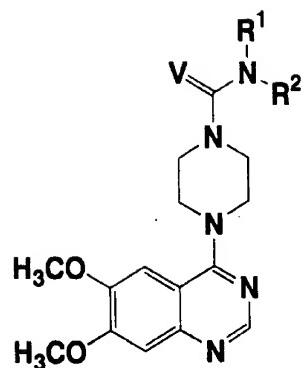
化合物番号	V	R ¹	R ²
44	O	H	
45	O	H	
46	O	H	
47	S	H	
48	O	H	
49	O	H	
50	O	H	

第1表-8



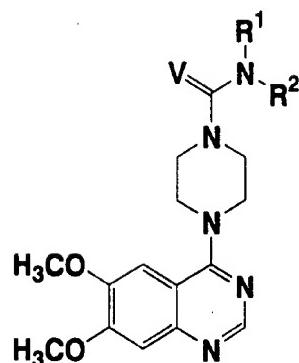
化合物番号	V	R ¹	R ²
51	O	H	
52	O	H	
53	O	H	
54	O	H	
55	O	H	

第1表-9



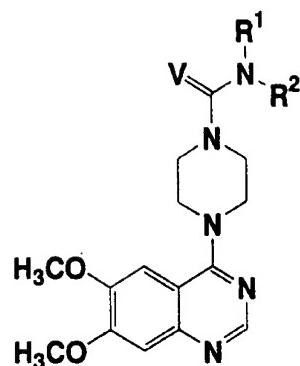
化合物番号	V	R ¹	R ²
56	O	H	
57	O	H	
58	O	H	
59	O	H	
60	O	H	
61	S	H	
62	S	H	
63	S	H	

第1表-10



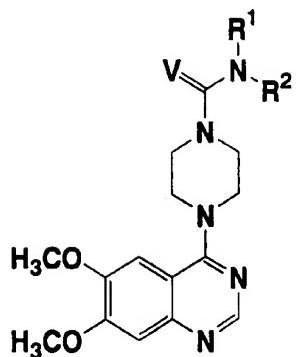
化合物番号	V	R ¹	R ²
64	O	H	
65	O	H	
66	S	H	
67	S	H	
68	S	H	
69	O	H	
70	S	H	

第1表-11



化合物番号	V	R¹	R²
71	S	H	
72	S	H	
73	S	H	
74	S	H	
75	O	H	
76	O	H	
77	O	H	

第1表-12

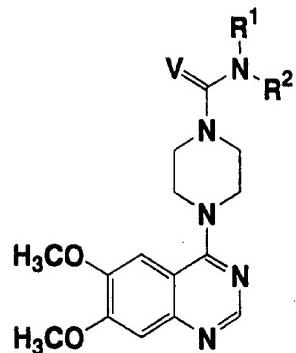


化合物番号	V	R ¹	R ²
78	S	H	
79	S	H	
80	S	H	
81	O	H	
82	O	H	
83	O	H	
84	O	H	

第1表-13

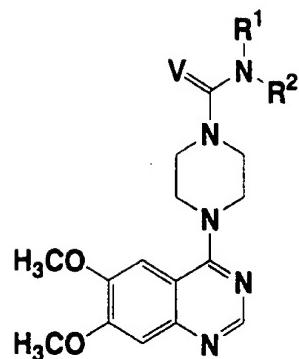
化合物番号	V	R ¹	R ²		
				1	2
85	S	H			
86	O	H			
87	O	H			
88	S	H			
89	O	H			
90	O	H			
91	O	H			

第1表-14



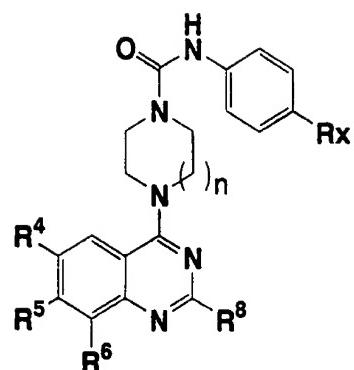
化合物番号	V	R ¹	R ²
92	S	H	
93	S	H	
94	S	H	
95	S	H	
96	O	H	
97	S	H	
98	S	H	
99	S	H	

第1表-15



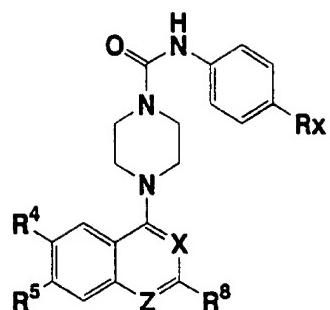
化合物番号	V	R ¹	R ²
100	O	H	
101	O	H	
102	O	H	
116	O		
117	O	H	
118	O	H	
119	O	H	
120	O	H	

第1表-16



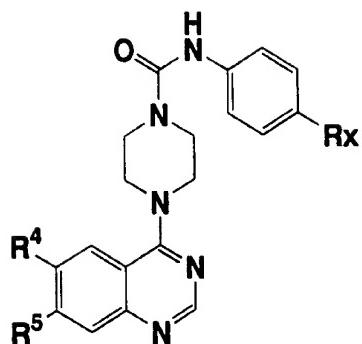
化合物番号	R^4	R^5	R^6	R^8	n	Rx
103	H	H	H	H	1	NO_2
104	H	H	H	H	1	
105	OC_2H_5	OC_2H_5	H	H	1	NO_2
106	OC_2H_5	OC_2H_5	H	H	1	
107	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	1	NO_2
108	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	1	
109	NO_2	NHC_2H_5	H	H	1	
110	H	H	H		1	NO_2
111	OCH_3	OCH_3	H		1	NO_2
112	OCH_3	OCH_3	H	H	2	NO_2

第1表-17



化合物番号	Z	X	R ⁴	R ⁵	R ⁸	Rx
113	CH	N	OCH ₃	OCH ₃	H	NO ₂
114	CH	N	OCH ₃	OCH ₃	Cl	NO ₂
115	N	CH	H	Cl	H	

第1表-18



化合物番号	R ⁴	R ⁵	Rx
121			
122			
123			
124			

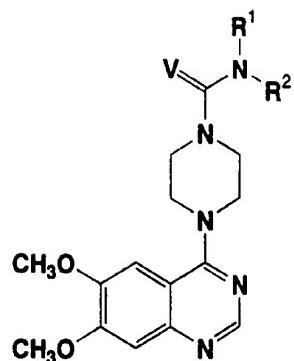
第1表-19

化合物番号	V	R ¹	R ²								
				125	126	127	128	129	130	131	132
125	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅								
126	S	H	-CH(C ₆ H ₅) ₂								
127	O	H	-C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅								
128	O	H	-C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅								
129	S	H	-C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅								
130	S	H	-C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅								
131	O	H	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅								
132	S	H	-CH ₂ -C ₁₁ H ₁₉								

第1表-20

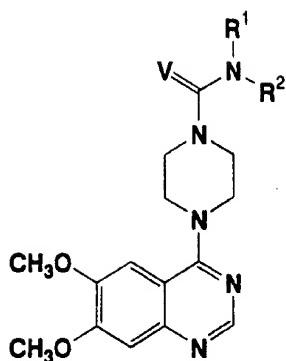
化合物番号	V	R ¹	R ²
133	S	H	
134	S	H	
135	S	H	
136	S	H	
137	O	CH ₃	

第1表-21



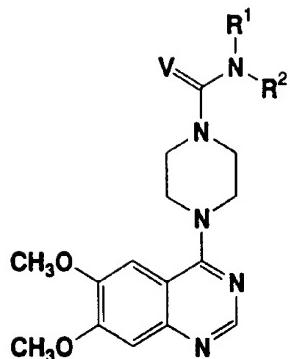
化合物番号	V	R ¹	R ²
138	S	H	
139	S	H	
140	O	H	
141	S	H	
142	S	H	
143	S	H	

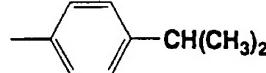
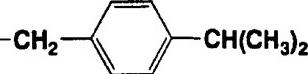
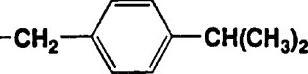
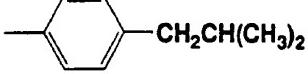
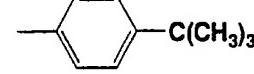
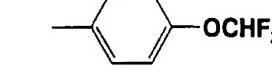
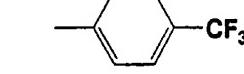
第1表-22



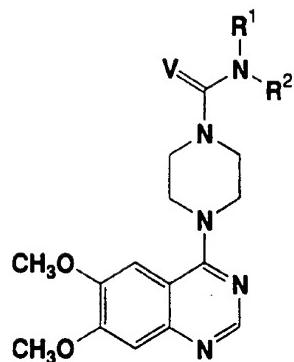
化合物番号	V	R ¹	R ²
144	O	H	
145	S	H	
146	S	H	
147	S	H	
148	O	H	
149	S	H	
150	O	H	
151	S	H	

第1表-23



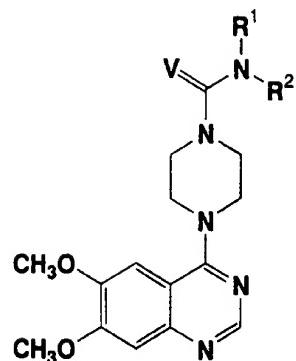
化合物番号	V	R ¹	R ²
152	S	H	
153	O	H	
154	S	H	
155	O	H	
156	O	H	
157	S	H	
158	O	H	
159	S	H	

第1表-24



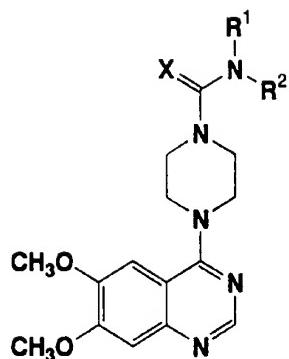
化合物番号	V	R ¹	R ²
160	O	H	
161	S	H	
162	O	H	
163	S	H	
164	O	H	
165	O	H	
166	S	H	
167	O	H	
168	S	H	

第1表-25



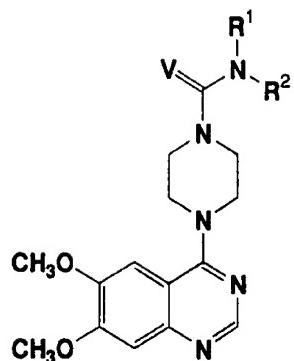
化合物番号	V	R ¹	R ²
169	S	H	
170	S	H	
171	S	H	
172	O	H	
173	S	H	
174	S	H	
175	S	H	
176	S	H	
177	S	H	

第1表-26



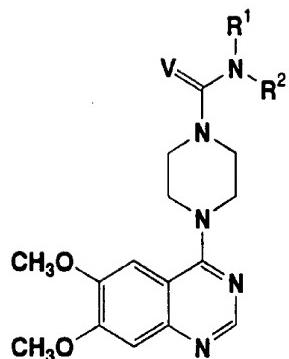
化合物番号	V	R ¹	R ²
178	O	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl
179	S	H	-C(=O)-C ₆ H ₄ -Cl
180	S	H	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -Cl
181	S	H	-C ₆ H ₄ -Br
182	S	H	-C ₆ H ₃ -Br
183	O	CH ₃	-C ₆ H ₃ -Br
184	O	H	-CH ₂ -C ₆ H ₃ -Br
185	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₃ -Br
186	O	H	-C ₆ H ₃ -I

第1表-27



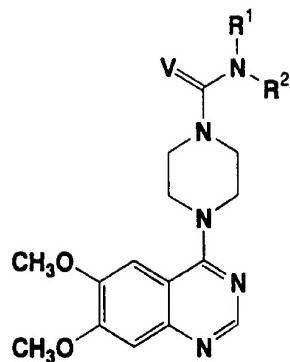
化合物番号	V	R ¹	R ²
187	O	H	
188	O	H	
189	S	H	
190	S	H	
191	S	H	
192	O	H	
193	O	H	

第1表-28



化合物番号	V	R ¹	R ²
194	S	H	-C6H4-Br Cl
195	S	H	-CH ₂ -C6H4-Cl Cl
196	S	H	-C6H4-OCH ₃
197	S	H	-CH ₂ -C6H4-OCH ₃
198	O	H	-CH ₂ -C6H4-OCH ₃
199	S	H	-CH ₂ -C6H4-OCH ₃
200	O	H	-CH ₂ -C6H4-OC ₂ H ₅
201	O	H	-C6H4-O(CH ₂) ₂ CH ₃
202	O	H	-C6H4-OCH(CH ₃) ₂

第1表-29

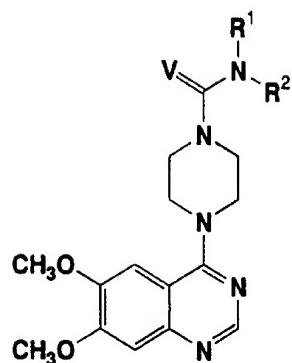


化合物番号	V	R ¹	R ²
203	O	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCF ₃
204	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCF ₃
205	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ OCH ₃
206	S	H	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ OCH ₃
207	S	H	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ O-Cyclohexyl
208	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
209	S	H	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-

第1表-30

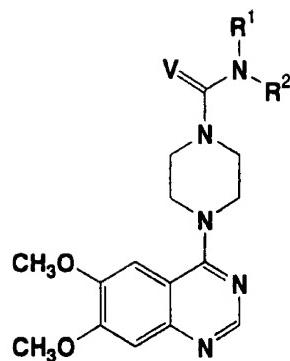
化合物番号	V	R ¹	R ²
210	O	H	
211	O	H	
212	O	H	
213	O	H	
214	O	H	

第1表-31



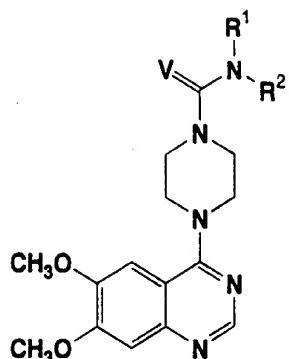
化合物番号	V	R ¹	R ²
215	O	H	
216	O	H	
217	O	H	
218	S	H	
219	O	H	
220	S	H	
221	O	H	
222	O	H	

第1表-32



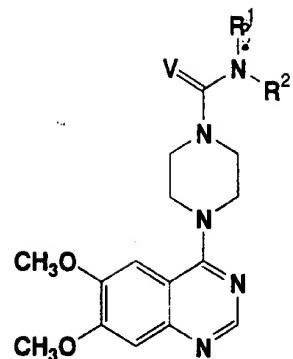
化合物番号	V	R¹	R²
223	O	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂
224	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂
225	O	H	-C ₆ H ₄ -N(C ₂ H ₅) ₂
226	S	H	-C ₆ H ₄ -NH-C(=O)-CH ₃
227	O	H	-C ₆ H ₄ -CH ₂ N(CH ₃) ₂
228	S	H	-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-C(=O)-O(CH ₃) ₃
229	O	H	-C ₆ H ₄ -N=N-C ₆ H ₅
230	S	H	-C ₆ H ₄ -N ₃

第1表-33



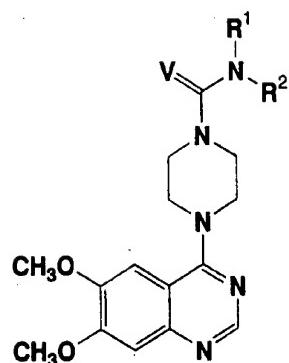
化合物番号	V	R ¹	R ²
231	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -NO ₂
232	S	H	-C(=O)-C ₆ H ₄ -NO ₂
233	O	H	-C ₆ H ₄ -CH ₃ NO ₂
234	O	H	-C ₆ H ₄ -Cl O ₂ N
235	S	H	-C ₆ H ₄ -Cl NO ₂
236	O	H	-C ₆ H ₄ -NO ₂ NO ₂
237	O	H	-C ₆ H ₄ -NO ₂ CH ₃

第1表-34



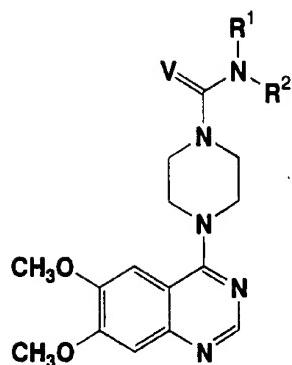
化合物番号	V	R ¹	R ²
238	S	H	
239	O	H	
240	S	H	
241	S	H	
242	S	H	
243	O	H	
244	S	H	
245	O	H	

第1表-35



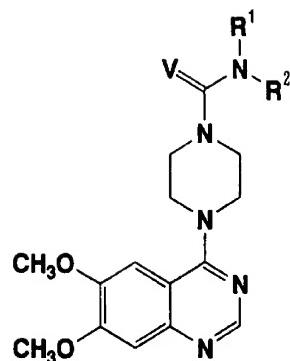
化合物番号	V	R ¹	R ²
246	S	H	
247	O	H	
248	O	H	
249	S	H	
250	O	H	
251	O	H	
252	S	H	
253	S	H	

第1表-36



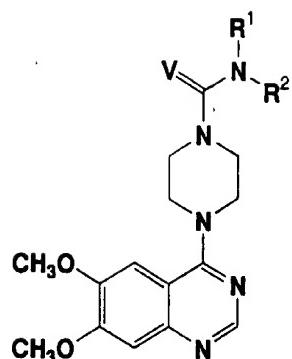
化合物番号	V	R ¹	R ²
254	S	H	
255	O	H	
256	O	H	
257	O	H	
258	O	H	
259	O	H	
260	S	H	
261	S	H	

第1表-37



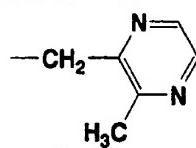
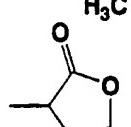
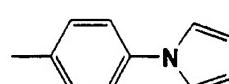
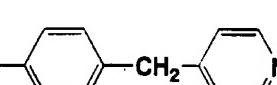
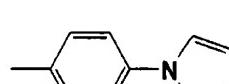
化合物番号	V	R ¹	R ²
262	S	H	
263	O	H	
264	S	H	
265	O	H	
266	O	H	
267	O	H	
268	S	H	
269	O	H	
270	S	H	

第1表-38

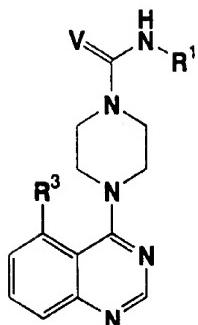


化合物番号	V	R ¹	R ²
271	O	H	
272	O	H	
273	O	H	
274	O	H	
275	O	H	
276	S	H	
277	S	H	

第1表-39

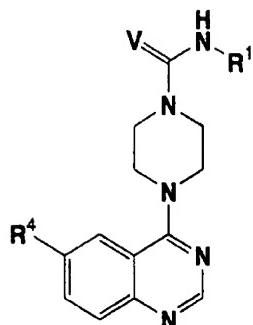
化合物番号	V	R ¹	R ²		
278	O	H			
279	S	H			
280	O	H			
281	S	H			
282	S	H			
283	O	H			
284	S	H			

第1表-40



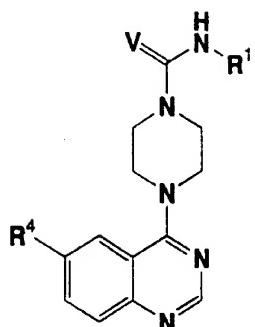
化合物番号	R^3	V	R^1
285	H	S	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-$
286	H	S	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-$
287	CH ₃	O	$-C_6\text{H}_4-O-C_6\text{H}_4-$
288	CH ₃	S	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-$
289	Cl	O	$-C_6\text{H}_4-O-C_6\text{H}_4-$
290	Cl	S	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-$
291	Cl	S	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-$

第1表-41



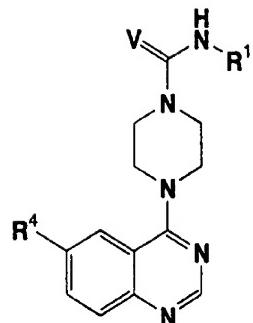
化合物番号	R^4	V	R^1
292	CH_3	O	
293	CH_3	O	
294	CH_3	S	
295	CH_3	S	
296	F	O	
297	F	O	
298	F	O	
299	F	S	

第1表-42



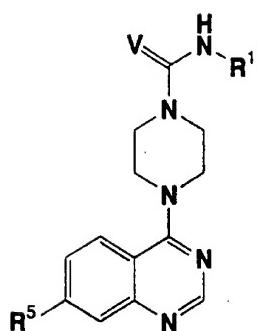
化合物番号	R ⁴	V	R ¹
300	Cl	O	-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂
301	Cl	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₅
302	Cl	O	-C ₆ H ₄ -C(=O)-CH ₃
303	Br	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₅
304	I	O	-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂
305	I	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₅
306	I	O	-C ₆ H ₄ -C(=O)-CH ₃

第1表-4 3



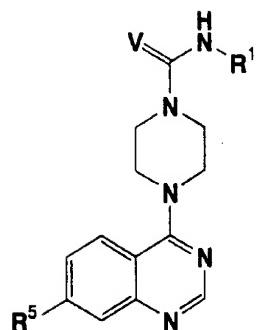
化合物番号	R ⁴	V	R ¹
307	OCH ₃	O	
308	OCH ₃	O	
309	OCH ₃	S	
310	OCH ₃	S	
311	NO ₂	O	

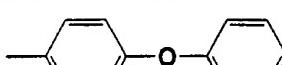
第1表-44



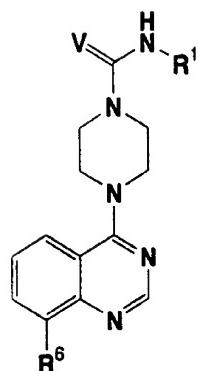
化合物番号	R^5	V	R^1
312	CH_3	O	
313	CH_3	O	
314	CH_3	S	
315	CH_3	S	
316	Cl	O	
317	Cl	S	
318	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	O	
319	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	O	
320	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	S	

第1表-45



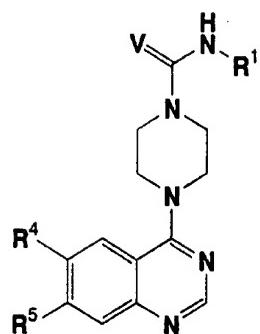
化合物番号	R^5	V	R^1
321	NH_2	O	
322	NO_2	O	
323	$COOCH_3$	O	
324	$COOH$	O	

第1表-46



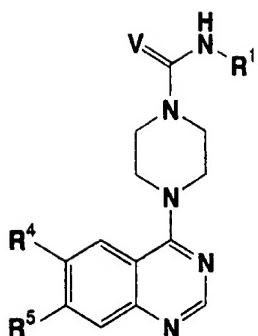
化合物番号	R^6	V	R^1
325	Cl	O	
326	OCH_3	O	
327	OCH_3	O	
328	OCH_3	O	

第1表-47



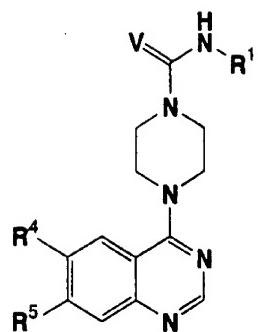
化合物番号	R^4	R^5	V	R^1
329	F	F	O	
330	F	F	S	
331	F	F	S	
332	F	OC_2H_5	O	
333	OCH_3	CH_3	O	
334	OCH_3	CH_3	O	
335	OCH_3	OC_2H_5	O	
336	OCH_3	OC_2H_5	O	
337	OCH_3	OC_2H_5	S	

第1表-48



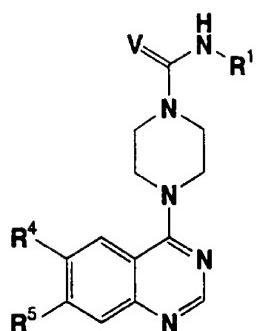
化合物番号	R^4	R^5	V	R^1
338	OCH_3	OC_2H_5	S	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-\text{N}$
339	OCH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	O	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
340	OCH_3	CH_3	S	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
341	OCH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	S	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
342	OCH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	S	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-\text{N}$
343	OCH_3	CH_3	S	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-\text{N}$
344	OCH_3	OH	O	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$
345	OCH_3	$\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	O	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$

第1表-49



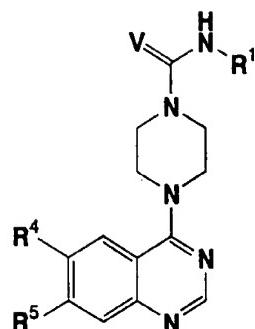
化合物番号	R^4	R^5	V	R^1
346	OC_2H_5	OCH_3	O	
347	OC_2H_5	OCH_3	O	
348	OC_2H_5	OCH_3	S	
349	OC_2H_5	OCH_3	S	
350	OSO_2CH_3	OCH_3	O	
351	OSO_2CH_3	OCH_3	S	
352	OC_2H_5	OC_2H_5	O	
353	OC_2H_5	OC_2H_5	S	
354	OC_2H_5	OC_2H_5	S	

第1表-50



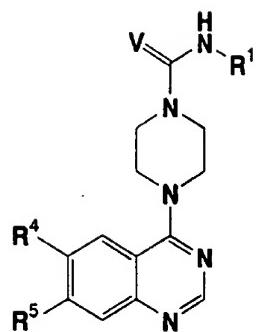
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
355	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
356	NH ₂	Cl	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
357	NO ₂	Cl	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
358	NO ₂	Cl	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
359	NO ₂	NH ₂	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
360	HN-C(=O)-CH ₃	H	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
361	NO ₂	NHC ₂ H ₅	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
362	NO ₂	HN-C(=O)-CH ₃	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -

第1表-51



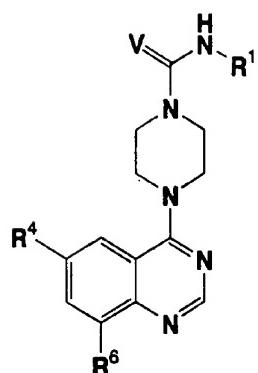
化合物番号	R^4	R^5	V	R^1
363			O	
364			O	
365			S	
366			S	
367			O	
368			O	
369			O	
370			S	
371			S	

第1表-52



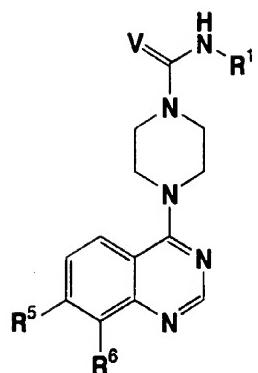
化合物番号	R^4	R^5	V	R^1
372				
373				
374				
375				

第1表-53



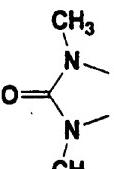
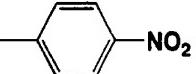
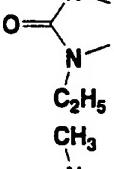
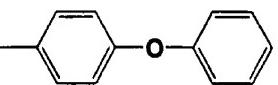
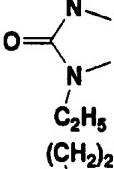
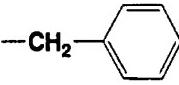
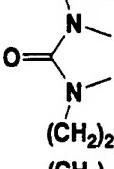
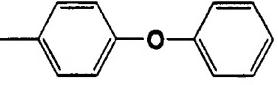
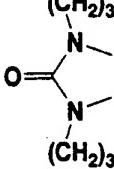
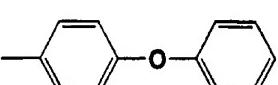
化合物番号	R ⁴	R ⁶	V	R ¹
376	Cl	Cl	O	-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂
377	Cl	Cl	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄
378	Cl	Cl	O	-C ₆ H ₄ -C(=O)-CH ₃
379	I	I	O	-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂
380	I	I	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄
381	OCH ₃	OCH ₃	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄
382	OCH ₃	OCH ₃	S	-CH ₂ -C ₆ H ₃ (N)

第1表-54

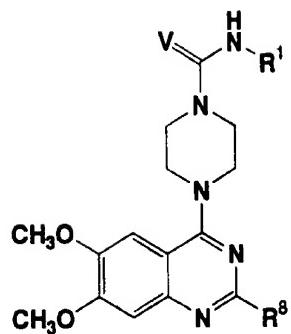


化合物番号	R^5	R^6	V	R^1
383	OCH_3	OCH_3	O	
384	OCH_3	OCH_3	S	
385	OCH_3	OCH_3	S	

第1表-55

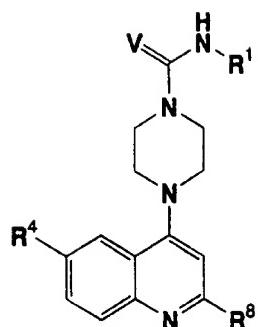
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
386		O		
387		O		
388		S		
389		O		
390		O		

第1表-56



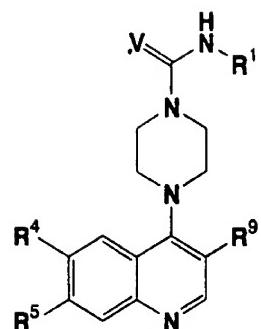
化合物番号	R ⁸	V	R ¹
391	CH ₃	O	
392	Cl	O	
393		O	

第1表-57



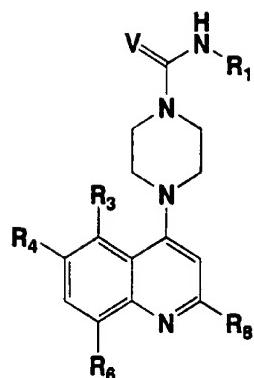
化合物番号	R ⁴	R ⁸	V	R ¹
394	H	H	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
395	H	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
396	H	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N
397	H	CF ₃	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
398	CF ₃	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
399	Cl	H	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
400	Cl	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
401	Cl	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl
402	Cl	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N
403	OCF ₃	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -

第1表-58



化合物番号	R ⁴	R ⁵	R ⁹	V	R ¹
404	H	CF ₃	H	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
405	H	Cl	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
406	H	Cl	H	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N
407	OCH ₃	OCH ₃	H	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
408	OCH ₃	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -
409	OCH ₃	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
410	OCH ₃	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N

第1表-59

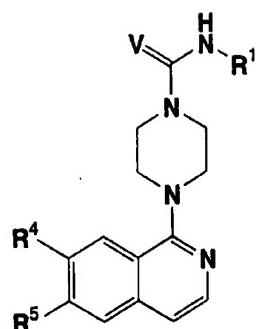


化合物番号	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁸	V	R ¹
411	H	H	CF ₃	H	O	
412	H	H	Cl	H	O	
413	NO ₂	CH ₃	H	CF ₃	O	

第1表-60

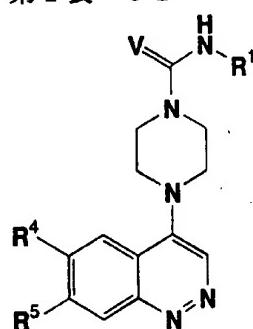
化合物番号	R ⁴	R ⁵	R ⁷	V	R ¹
414	H	H	H	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
415	H	H	H	O	-C ₆ H ₄ -O-
416	H	H	Cl	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
417	H	H	Cl	O	-C ₆ H ₄ -O-
418	H	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
419			H	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
420			H	O	-C ₆ H ₄ -O-
421			Cl	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-

第1表-6 1



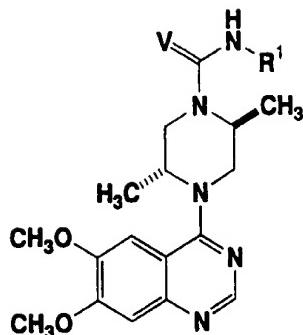
化合物番号	R^4	R^5	V	R^1
422	H	H	O	
423	OCH_3	OCH_3	O	
424	OCH_3	OCH_3	S	$-CH_2-$
425	OCH_3	OCH_3	S	$-CH_2-$

第1表-6 2



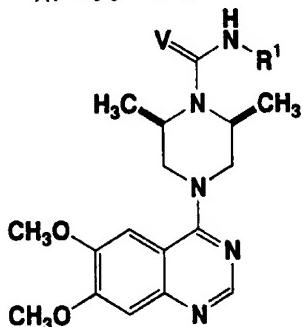
化合物番号	R^4	R^5	V	R^1
426	OCH_3	OCH_3	O	
427	OCH_3	OCH_3	S	$-CH_2-$

第1表-6 3



化合物番号	V	R ¹
428	O	-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -O-
429	O	-C ₆ H ₄ -NO ₂ -
430	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
431	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N

第1表-6 4

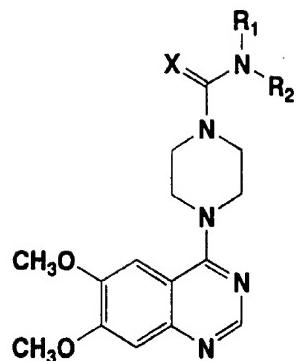


化合物番号	V	R ¹
432	O	-C ₆ H ₄ -NO ₂ -
433	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -
434	S	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -N

第1表-65

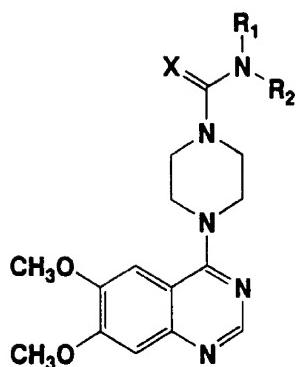
化合物番号	V	R¹
435	O	
436	S	
437	S	

第1表-66



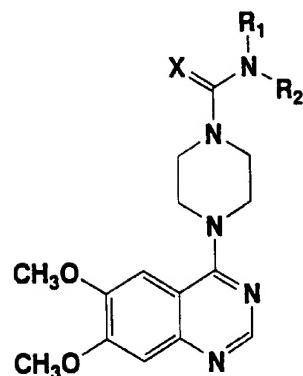
化合物番号	X	R ₁	R ₂
438	S	H	-CH ₂ -COOCH ₃
439	S	H	
440	O	H	
441	O	H	
442	O	H	
443	O	H	
444	O	H	

第1表-67



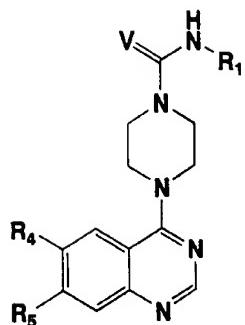
化合物番号	X	R ₁	R ₂
445	S	H	-CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₅
446	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl
447	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -NH
448	S	CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅
449	S	H	-C ₆ H ₄ -N ₂ C ₆ H ₁₁ O
450	S	H	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₃ S-C ₆ H ₄ -CH ₃
451	S	H	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₃ N
452	S	H	-CH ₂ -C ₆ H ₃ S

第1表-68



化合物番号	X	R ₁	R ₂
453	S	H	
454	S	H	
455	S	H	
456	S	H	
457	O	H	
458	O	H	
459	O	H	

第1表-69



化合物番号	R ₄	R ₅	V	R ₁
460	OCH ₃	CH ₃	S	
461	NH ₂	NHC ₂ H ₅	S	
462	$\text{---NH---C(=O)---CH}_3$	NHC ₂ H ₅	S	
463	$\text{---NH---C(=O)---C}_6\text{H}_5$	NHC ₂ H ₅	S	
464	$\text{---NH---C(=O)---NHC}_2\text{H}_5$	NHC ₂ H ₅	S	
465	$\text{---NH---S(=O)---CH}_3$	NHC ₂ H ₅	S	
466	OCH ₃	OCH ₃	S	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$

次に、本発明化合物の薬理作用について試験例で具体的に説明する。

試験例 1 PDGF受容体リン酸化阻害試験

本試験は、文献 [ダー・シュンら (Dah-Shuhn et al.), ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 266, 413-418 (1991)] 記載の方法に準じて行った。なお、実験には、ヒト β -PDGF 受容体cDNAを導入し発現させたチャイニーズハムスター卵細胞 (CHO; Chinese hamster ovary cell) を用いた。試験結果は、PDGF受容体リン酸化を 50 % 阻害する濃度 ($I C_{50}$) で表した。

結果を第 2 表に示す。

第2表-1

P D G F 受容体リン酸化阻害	
	IC ₅₀ (μM)
化合物 9	0.67
化合物 19	0.11
化合物 45	0.16
化合物 54	0.71
化合物 60	0.05
化合物 71	0.94
化合物 77	0.26
化合物 78	0.58
化合物 79	0.12
化合物 98	0.22
化合物 104	0.34
化合物 105	0.44
化合物 109	0.41
化合物 115	0.36
化合物 121	0.12
化合物 124	0.28
化合物 125	0.05
化合物 135	0.46
化合物 177	0.77
化合物 178	0.41
化合物 180	1.00
化合物 203	1.39
化合物 208	0.03

第2表-2

P D G F 受容体リン酸化阻害 IC ₅₀ (μM)	
化合物 228	0.29
化合物 229	0.31
化合物 239	0.21
化合物 240	0.50
化合物 241	0.40
化合物 254	0.46
化合物 255	0.66
化合物 283	1.40
化合物 292	0.76
化合物 297	0.33
化合物 312	0.26
化合物 335	0.21
化合物 339	0.64
化合物 346	0.28
化合物 350	0.23
化合物 357	0.19
化合物 366	1.47
化合物 367	0.20
化合物 394	0.19
化合物 408	0.21
化合物 414	0.93
化合物 426	1.12
化合物 433	0.38
化合物 435	0.66

試験例 2 平滑筋細胞増殖抑制試験

ブタ大動脈から血管平滑筋細胞を外植法によって単離し、使用した。10% のウシ胎児血清 [FBS; ハイクロン (Hyclone) 社] を含有したダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM; 日水) を培養培地として、単離した血管平滑筋細胞を96穴プレートで 8000細胞／ウェル (cells/well) の密度で 4 日間培養した。さらに0.1%FBS 含有 DMEM培地で 3 日間培養し、細胞を増殖静止期に同調させた。

各ウェル毎に、0.1%FBS 含有DMEM培地に各種濃度の試験サンプルを添加し、PDGF-BB [シグマ (SIGMA) 社；最終濃度：20ng/ml] によって細胞増殖を惹起させた。3日間培養後の細胞増殖度を、XTT 法 [ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッドズ (J. Immunol. Methods), 142, 257-265 (1991)] による細胞増殖アッセイキット [ベーリンガーマンハイム (Boehringer Mannheim) 社] を用いて測定し、細胞の増殖スコアを、次式に従って算出した。

$$\text{増殖スコア} = 100 \times \{ 1 - (M - P_0) / (P_{100} - P_0) \}$$

P₁₀₀ : PDGF-BB 刺激した場合のXTT 試薬による吸光度

P₀ : PDGF-BB 刺激しなかった場合のXTT 試薬による吸光度

M : サンプル添加してPDGF-BB 刺激した場合のXTT 試薬による吸光度

試験結果は、細胞の増殖を 50 % 阻害する濃度 (IC₅₀) で表した。

結果を第 3 表に示す。

第3表

平滑筋細胞増殖抑制 IC ₅₀ (μM)	
化合物 19	0.18
化合物 45	0.08
化合物 60	0.03
化合物 77	0.10
化合物 78	0.74
化合物 79	0.14

試験例 3 血管内膜肥厚抑制試験

SD 系雄性ラット（体重：375-445g、チャールスリバー、golden standard）をペントバルビタールナトリウム(50mg/kg, i. p)で麻酔後、頸部を正中切開し、左外頸動脈よりバルーンカテーテル [2F、エドワーズ・ラボラトリーズ(Edwards Laboratories)社] を逆行性に挿入した。上記の操作を 7 回行った後、カテーテルを抜き、左外頸動脈を結紩し、傷口を縫合した。試験化合物は、腹腔内投与の場合は 0.5% Tween80／食塩水に 20mg/ml となるように懸濁し、経口投与の場合は 0.5% メチルセルロース 400 に 6mg/ml となるように懸濁し、バルーン傷害前日より 15 日間、腹腔内投与の場合は一日一回、経口投与の場合は一日一回または二回投与した。バルーン傷害 14 日目に動物を屠殺し、左頸動脈を摘出した。組織をホルマリン固定し、パラフィンに包埋後、薄切り、エラスチカ・ワンギーソン染色を行った。血管組織の横断面の面積（内膜、中膜）を画像解析装置 [Luzex F、ニレコ(NIRECO)社] により測定し、内膜／中膜の面積比(I/M)を血管内膜の肥厚度とした。各化合物の投与方法および結果を第4表に示す。

第4表

一回投与量	使用動物数	I/M比	有意差
溶媒投与群	9	1.22±0.10	
化合物 77 100mg/kg	9	0.88±0.09	P<0.05
溶媒投与群	8	1.00±0.11	
化合物 98 の2塩酸塩 30mg/kg	10	0.69±0.08	P<0.05
溶媒投与群	9	0.95±0.07	
化合物 208 30mg/kg	10	0.61±0.07	P<0.005
溶媒投与群	9	1.29±0.04	
化合物 239 30mg/kg	10	0.93±0.05	P<0.0005

投与方法	
化合物 77	一日一回経口投与
化合物 98 の2塩酸塩	一日一回腹腔内投与
化合物 208	一日二回経口投与
化合物 239	一日二回経口投与

以上の結果、本発明化合物の投与により有意($p<0.05$, Student's t-test)に血管内膜肥厚が抑制された。

試験例4 ラット・アジュバント関節炎モデルでの評価

アジュバント関節炎は、マイコバクテリウム・ブチリカム死菌（ディフコ社）をメノウ乳鉢で粉碎後、最終濃度 6.6 mg/mL となるように流動パラフィンに懸濁して高圧蒸気滅菌した後、6 匹／群のルイス系雌性ラット（8 週齢）（日本チャールスリバー社）の右後肢裏皮下に 100 mL 注射して惹起させた。被験化合物は 0.5% メチルセルロース溶液に最終濃度 3 mg/mL となるように懸濁し、関節炎惹起直前から一週間に 5 日、1 日 1 回体重 100 g あたり 100 mL 経口投与した。また対照群には 0.5% メチルセルロース溶液を投与した。さらに正常群をおき、これらにはアジュバント処置及び薬物投与を行わなかった。投与はアジュバント処置後 18 日目まで行い、17 日目に末梢血中の白血球数を測定し、18 日目に全血を採取して解剖した。アジュバント関節炎における体重の経時変化、後肢足浮腫の経時変化、脾臓及び胸腺重量、末梢血中の白血球数、尿中ハイドロキシプロリン量、尿中グルコサミノグリカン量、血清中 SH 濃度、血清中一酸化窒素濃度及び血清中ムコタンパク濃度を測定して評価を行った。両後肢の容積は、ラット後肢足浮腫測定装置（TK-101、ユニコム社）を用いて測定した。末梢血中の白血球数は、多項目自動血球計数装置（Sysmex K-2000、東亜医用電子）を用いて測定した。尿中のハイドロキシプロリン量はイケダらのアニュアル・レポート・オブ・トウキョウ・メトロポリタン・リサーチ・ラボラトリーズ（Annual Report of Tokyo Metropolitan Research Laboratories P. H.），36, 277(1985) の方法に準じて、グリコサミノグリカン量はモリヤマらの泌尿紀要，40, 565(1994) 及びクロンプメーカー（Klompmakers）らのアナリティカル・バイオケミストリー（Analytical Biochemistry），153, 80(1986) の方法に準じて測定した。血清中の SH 濃度はミーセル（Miesel）らのインフラメーション（Inflammation），17, 595(1993) の方法に準じて、一酸化窒素濃度は Tracey らのジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス（Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics，272, 1011(1995) の方法に準じて測定し、ムコタンパク濃度はアスプロ GP キット（大塚製薬）を用いて測定した。各指標でのパーセント抑制は下記に従って計算した。

$$\% \text{抑制} = \{ (\text{対照群} - \text{化合物投与群}) / (\text{対照群} - \text{正常群}) \} \times 100$$

化合物 115 の結果を第 5 表に示す。

第 5 表

投与区分	左後肢容積 (mL)	抑制率(%)
正常群	1.12 ± 0.03	-
感作コントロール群	1.84 ± 0.18	-
化合物投与群	1.52 ± 0.16	44

投与区分	体重(g)	抑制率(%)
正常群	191 ± 5	-
感作コントロール群	146 ± 4	-
化合物投与群	159 ± 2*	29

投与区分	脾臓重量 (mg/10 g 体重)	抑制率(%)
正常群	21.4 ± 0.3	-
感作コントロール群	53.8 ± 3.8	-
化合物投与群	40.4 ± 2.5*	41

投与区分	NO濃度(μM)	抑制率(%)
正常群	11.1 ± 1.0	-
感作コントロール群	56.6 ± 7.0	-
化合物投与群	37.6 ± 4.0	42

p<0.05 vs 感作コントロール群

以上の結果より、化合物 115 はアジュバント関節炎の発症を抑制することが明らかとなった。

試験例 5 メサンギウム増殖性糸球体腎炎モデルに対する作用

抗ラット Thy-1.1 モノクローナル抗体 OX-7 (セダレーン社) を 1.0mg/kg の用量で雄性 Wister-Kyoto ラット (日本チャールスリバー社、160g、1 群 6 匹) に尾静脈投与した。被験化合物は 0.5% メチルセルロースに懸濁し、OX-7 投与前日より 1 日 2 回、7 日間投与した。メサンギウム細胞の増殖と細胞外マトリックス増生の著しくなる OX-7 投与後 7 日目にラットより左腎を摘出し、20% 緩衝ホルマリン液で 6 時間固定後パラフィン包埋し、これを薄切して切片を作製した。パラフィン切片に増殖細胞核内抗原に対する抗体 PC10 (DAKO 社) で免疫組織染色を施した。

発色試薬としてジアミノベンチジンを用い、メチルグリーン染色液で対比染色後、切片を封入した。腎臓一切片中の半分の糸球体を観察して、糸球体1個あたりの増殖細胞核内抗原陽性細胞数を算出した。有意差検定は Wilcoxon 検定法により行った。

化合物208の結果を第6表に示す。

第6表

投与群	増殖細胞核内抗原陽性細胞数
正常群	1. 8 +/- 0. 3
溶媒投与群	8. 7 +/- 0. 4
化合物投与群	6. 1 +/- 0. 9

以上の結果より、化合物208はメサンギウム増殖性糸球体腎炎に対して改善作用を示すことが明らかとなった。

以上の結果より、化合物84はメサンギウム増殖性糸球体腎炎に対して改善作用を示すことが明らかとなった。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが好ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが好ましく、経口または例えば、直腸内、口腔内、皮下、筋肉内、静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキ

シ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

局所製剤は、活性化合物を1種もしくはそれ以上の媒質、例えば鉱油、石油、多価アルコール等または局所医薬製剤に使用される他の基剤中に溶解または懸濁させて調製する。

腸内投与のための製剤は、通常の担体、例えばカカオ脂、水素化脂肪、水素化脂肪カルボン酸等を用いて調製し、座剤として提供される。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤（抗酸化剤を含む）、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩の有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年令、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、投与量は、1日当たり0.01～1000mg／人、好ましくは5～500mg／人であり、投与回数は、1日1回または分割して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は全て、哺乳類におけるキナーゼ依存性疾患の制御のためのキナーゼ阻害剤、特にチロシン・キナーゼに関連するものとしての治療用途に直ちに適用可能である。特に好適なのは、10nM～10μMの範囲内のIC₅₀値をもつような化合物である。3つのタイプのプロテイン・キナーゼ（例えばチロシ

ンをリン酸化するキナーゼ、チロシンとスレオニンをリン酸化するキナーゼ、スレオニンをリン酸化するキナーゼ) の中の 1 つを特異的に阻害する能力を持つ本発明中の特定の化合物を選択できる。チロシン・キナーゼ依存性疾患は、異常なチロシン・キナーゼ酵素活性により開始/維持される過増殖性失調を含む。例えば乾癬、肺線維症、糸球体腎炎、ガン、アテローム性硬化症、及び抗血管形成(例えば、腫瘍成長、糖尿病性網膜症)を含む。特定の疾患に対する他のクラスのキナーゼの関係についてあまり知られていないが、好ましくは選択的な PTK 阻害性化合物は、有用な治療効果を持つ。また、他のクラスのキナーゼについても同じであると理解されている。PTK 阻害剤である、クエルセチン(querctein)、ゲニステイン(genistein)、及びスタウロスポリン(staurosporin)は、チロシン・キナーゼに加えて多くの他のプロテイン・キナーゼを阻害し、それらに対する特異性の欠如の結果、細胞毒性が高い。それ故、細胞毒性を計測する通常の試験を用いることにより、選択性の欠如により好ましくない副作用を引起しがちな PTK 阻害剤(もしくは他のクラスのキナーゼのインヒビター)を同定することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の実施例、参考例および製剤例をあげるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 1)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 278mg(1.0mmol) をエタノール 5ml に溶解し、これにフェニルイソシアネート 0.109ml(1.0mmol) を加え、10 分間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶することにより、標記化合物 174.3mg を無色結晶として得た。

収率: 44%

融点: 121-123°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.40-7.27(4H, m), 7.11-7.03(3H, m),

4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.81-3.69(8H, m).

FAB-Mass: 394(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1636, 1507, 1446, 1429, 1240, 1215, 994.

以下の実施例2～9においては、実施例1のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

実施例2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フェニル-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物2)

収率: 97%

融点: 230-232°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.38-7.15(6H, m), 7.09(1H, s), 4.08-4.05(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.85-3.81(4H, m).

FAB-Mass: 410(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1584, 1509, 1481, 1431, 1342, 1209, 994.

実施例3 N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3)

収率: 87%

融点: 167-168°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.39-7.27(6H, m), 7.10(1H, s), 4.47(2H, d, J=5.4Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.64(8H, m).

FAB-Mass: 408(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1629, 1539, 1506, 1430, 1344, 1260, 1210, 988.

実施例4 N-ベンゾイル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物4)

収率: 87%

融点: 122-124°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.78(1H, s), 8.69(1H, s), 7.92(2H, d, J=7.3Hz), 7.59(1H, d, J=7.6Hz), 7.48(2H, dd, J=7.6Hz, 7.3Hz), 7.28(1H, s), 7.10(1H,

s), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.79(8H, m).

FAB-Mass: 422(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1629, 1539, 1506, 1430, 1344, 1260, 1210, 988.

実施例5 N-ベンゼンスルホニル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物5)

収率: 20%

融点: 98-100 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.43(1H, s), 8.22(1H, s), 7.72-7.69(2H, m), 7.32-7.30(3H, m), 7.12(1H, s), 7.04(1H, s), 3.83(3H, s), 3.81(3H, s), 3.51(4H, m), 3.43(4H, m).

FAB-Mass: 458(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1625, 1501, 1440, 1284, 1220, 1131, 1083, 985, 875, 585.

実施例6 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-フェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物6)

収率: 100%

融点: 76-80°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.36-7.22(5H, m), 7.27(1H, s), 7.09(1H, s), 5.65(1H, brt, J=5.0Hz), 4.02(3H, s), 4.01-3.94(6H, m), 3.98(3H, s), 3.83-3.79(4H, m), 2.99(2H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 438(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1537, 1504, 1475, 1452, 1429, 1340, 1238, 1209, 993.

実施例7 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェニルブチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物7)

収率: 99%

融点: 112-114°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.31-7.25(2H, m), 7.24(1H, s), 7.20-

7.17(3H, m), 7.10(1H, s), 5.71(1H, brt, J=5.0Hz), 4.07-4.03(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 3.72(2H, m), 2.67(2H, t, J=6.9Hz), 1.71-1.68(4H, m).

FAB-Mass: 466(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1546, 1506, 1480, 1433, 1414, 1344, 1247, 1210, 996, 934, 882, 850, 799, 749, 699.

実施例8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-ナフチル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物8)

収率: 73%

融点: 254-256°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.74(1H, s), 8.60(1H, s), 7.99-7.90(2H, m), 7.76-7.74(1H, m), 7.53-7.43(3H, m), 7.26-7.23(2H, m), 3.95(3H, s), 3.95(3H, s), 3.78-3.65(8H, m).

FAB-Mass: 444(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1506, 1429, 1391, 1238, 1213, 996,

実施例9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(5-インダニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物9)

収率: 100%

融点: 207-210°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.16(1H, d, J=7.9Hz), 7.08(1H, s), 7.04(1H, d, J=1.7Hz), 6.93(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 4.08-4.04(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.82-3.79(4H, m), 2.90-2.83(4H, m), 2.09-2.06(2H, m).

FAB-Mass: 450(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1575, 1506, 1428, 1338, 1241, 1210, 1136, 993.

実施例10 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-ピレニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物10)

収率: 98%

融点: 140-145°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.59(1H, s), 8.19(1H, brs), 8.06-7.90(8H, m), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 7.17(1H, s), 6.86(1H, s), 3.95(4H, m), 3.95(3H, s), 3.84(3H, s), 3.61-3.59(4H, m).

FAB-Mass: 534(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1505, 1473, 1427, 1331, 1238, 1210, 993, 847.

実施例 1 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2, 2-ジフェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 1 1)

収率: 96%

融点: 93-94°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.61(1H, s), 7.36-7.23(11H, m), 7.06(1H, s), 5.59(1H, brt, J=5.0Hz), 4.47(1H, t, J=7.3Hz), 4.33(2H, dd, J=7.3Hz, 5.0Hz), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.87(4H, m), 3.75(4H, m).

FAB-Mass: 514(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1576, 1504, 1475, 1450, 1429, 1348, 1240, 1209, 1136, 993, 704.

実施例 1 2 (d 1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(トランス-2-フェニルシクロプロビル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 1 2)

収率: 100%

融点: 178-182°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.68(1H, s), 7.29-7.13(6H, m), 7.09(1H, s), 5.23(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.67(4H, m), 3.62(4H, m), 2.87(1H, m), 2.06(1H, m), 1.21(2H, m).

FAB-Mass: 434(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1622, 1504, 1429, 1350, 1257, 1211, 993.

実施例 1 3 N-シクロヘキシル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 1 3)

收率: 94%

融点: 208-210°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 4.41(1H, d, J=7.4Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.60(8H, m), 2.00-1.97(2H, m), 1.75-1.61(3H, m), 1.46-1.27(2H, m), 1.24-1.07(3H, m).

FAB-Mass: 400(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1615, 1540, 1478, 1429, 1346, 1250, 1210, 992.

実施例14 N-(1-アダマンチル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物14)

收率: 100%

融点: 237-238°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.25(1H, s), 7.11(1H, s), 4.29(1H, brs), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.67(4H, m), 3.58-3.54(4H, m), 2.09(3H, m), 2.02-2.01(6H, m), 1.69(6H, m).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1324, 1535, 1504, 1430, 1235, 1210, 1134, 993.

実施例15 N-アリル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物15)

收率: 79%

融点: 81-82°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.66(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 5.97(1H, ddt, J=16.8Hz, 10.2Hz, 5.9Hz), 5.59(1H, brt, J=5.3Hz), 5.31-5.21(2H, m), 4.38(2H, dt, J=5.9Hz, 5.3Hz), 4.10(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.87(4H, m).

FAB-Mass: 374(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1576, 1506, 1475, 1429, 1350, 1240, 1209, 1136, 991.

実施例16 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-プロピニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物16)

収率: 79%

融点: 158-160 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.27(1H, s), 7.08(1H, s), 5.19(1H, m), 4.76(2H, d, J=5.3Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.67(4H, m), 3.65-3.61(4H, m), 1.77(1H, s).

FAB-Mass: 372(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1629, 1612, 1573, 1510, 1448, 1432, 1242, 1216, 1154, 1042, 993, 938, 883, 848, 799.

実施例 17 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物17)

収率: 91%

融点: 225-228 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.08(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.01(1H, brs), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.70(8H, m), 2.27(3H, s).

FAB-Mass: 407(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1504, 1474, 1240, 1211, 1136, 993.

実施例 18 N-(4-エチルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物18)

収率: 92%

融点: 251-252 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.28(2H, d, J=7.9Hz), 7.27(1H, s), 7.13(2H, d, J=7.9Hz), 7.11(1H, s), 6.43(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m), 2.61(2H, q, J=7.6Hz), 1.21(3H, t, J=7.6Hz).

FAB-Mass: 422(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1519, 1506, 1417, 1250, 1211, 1134, 993.

実施例 19 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物19)

収率: 70%

融点: 252-254 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 8.00(1H, brs), 7.37(2H, d, J=8.2Hz), 7.25(1H, s), 7.15(1H, s), 7.13(2H, d, J=8.2Hz), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(4H, m), 3.73(4H, m), 2.85(1H, m), 1.23(6H, d, J=6.9).

FAB-Mass: 436(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1643, 1531, 1504, 1471, 1419, 1248, 1211, 1134, 993.

実施例 20 N-(4-ブチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 20)

収率: 83%

融点: 216-222 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.68(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.3Hz), 6.84(1H, brs), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.72(8H, m), 2.54(2H, t, J=7.3Hz), 1.56(2H, tt, J=7.6Hz, 7.3Hz), 1.31(2H, tq, J=7.6Hz, 7.3Hz), 0.90(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 450(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1617, 1504, 1417, 1244, 997.

実施例 21 N-(4-ブチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 21)

収率: 80%

融点: 171-173 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.63(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.17-7.08(5H, m), 4.08-4.04(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 2.58(2H, t, J=7.6Hz), 1.58(2H, tt, J=7.6Hz, 7.6Hz), 1.36(2H, tq, J=7.6Hz, 7.3Hz), 0.92(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 466(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1574, 1505, 1472, 1426, 1339, 1244, 1210, 1190, 993,

937, 874.

実施例 2 2 N - (4 - tert - プチルフェニル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 2)

収率: 61%

融点: 221-224 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.53 (1H, brs), 7.36 (2H, d, J=8.2Hz), 7.25 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.2Hz), 7.09 (1H, s), 4.08-4.04 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.85-3.82 (4H, m), 1.30 (9H, s).

FAB-Mass: 466 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1577, 1505, 1479, 1420, 1326, 1243, 1207, 991.

実施例 2 3 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 3)

収率: 95%

融点: 227-230 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.53 (4H, m), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, brs), 7.10 (1H, s), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.75 (8H, m).

FAB-Mass: 462 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1651, 1537, 1504, 1474, 1419, 1327, 1244, 1211, 1115, 1066, 993.

実施例 2 4 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - ビニルフェニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 4)

収率: 97%

融点: 110-111 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.88 (1H, brs), 7.36 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (1H, s), 6.65 (1H, dd, J=17.5Hz, 10.9Hz), 5.68 (1H, d, J=17.5Hz), 5.22 (1H, d, J=10.9Hz), 4.07-4.04 (4H, m), 4.00 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.83-3.79 (4H, m).

FAB-Mass: 436 (M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1505, 1476, 1427, 1334, 1239, 1209, 992.

実施例 25 N-(4-デシルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物25)

収率: 86%

融点: 120-121 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.77(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.9Hz), 4.07-4.02(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.95-3.79(4H, m), 2.57(2H, t, J=7.3Hz), 1.56(2H, tt, J=7.3Hz, 6.9Hz), 1.30-1.23(14H, m), 0.87(3H, t, J=6.7Hz).

FAB-Mass: 550(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1428, 1336, 1247, 1208, 1135, 1020, 992, 858.

実施例 26 N-(4-シクロヘキシルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物26)

収率: 28%

融点: 238-241 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, s), 6.56(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.73(8H, m), 2.45(1H, m), 1.83-1.71(5H, m), 1.41-1.34(5H, m).

FAB-Mass: 476(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1642, 1505, 1472, 1419, 1352, 1245, 1211, 1134, 994.

実施例 27 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ビフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物27)

収率: 80%

融点: 94-95 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.60(1H, d, J=7.9Hz), 7.47-7.25(9H, m), 7.12(1H, brs), 7.07(1H, s), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.97-3.95(4H, m),

3.78-3.75(4H, m).

FAB-Mass: 486(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1505, 1478, 1452, 1426, 1336, 1237, 1212, 1018, 990, 740.

実施例 28 N-(4-ビフェニリル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 28)

収率: 9%

融点: 221-224 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.56-7.26(10H, m), 7.10(1H, s), 6.84(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 470(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1640, 1575, 1504, 1238, 1212, 1136, 992.

実施例 29 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 29)

収率: 74%

融点: 223-226 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 7.02(2H, s), 6.70(1H, s), 6.56(1H, s), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m), 2.28(6H, s).

FAB-Mass: 422(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1640, 1504, 1476, 1429, 1242, 1212, 996.

実施例 30 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 30)

収率: 84%

融点: 202-203 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.19(1H, s), 7.10-7.01(3H, m), 6.74(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.72(8H, m), 2.21(3H, s), 2.19(3H, s).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1648, 1532, 1505, 1472, 1440, 1414, 1351, 1239, 1214, 1136, 992.

実施例 3 1 N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 1)

収率: 75%

融点: 280-282 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.28-7.24(2H, m), 7.18-7.13(3H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.71-3.66(8H, m), 3.21-3.06(2H, m), 1.22(12H, d, J=6.4Hz).

FAB-Mass: 477 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1629, 1504, 1428, 1355, 1213, 996.

実施例 3 2 N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 2)

収率: 89%

融点: 251-252 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.93(2H, s), 7.56(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.80(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 529 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1647, 1568, 1504, 1473, 1431, 1373, 1279, 1244, 1209, 1176, 1135, 995.

実施例 3 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-イソプロペニル- α , α -ジメチルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 3)

収率: 90%

融点: 190-191 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.48(1H, s), 7.28(3H, m), 7.22(1H, s),

7.06(1H, s), 5.32(1H, brs), 5.05(1H, d, J=1.3Hz), 4.98(1H, d, J=1.3Hz), 3.99(3H, s), 3.94(3H, s), 3.65(4H, m), 3.58(4H, m), 2.12(3H, s), 1.71(6H, s).

FAB-Mass: 476(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1632, 1504, 1473, 1429, 1387, 1352, 1254, 1211, 995.

実施例 3 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 4)

収率: 100%

融点: 176-177 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.08(1H, m), 7.28(1H, s), 7.14-6.97(3H, m), 7.12(1H, s), 6.74(1H, br), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 412(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1506, 1479, 1448, 1433, 1242, 1215, 1138, 997, 754.

実施例 3 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 5)

収率: 90%

融点: 214-220 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.33(1H, s), 7.27(1H, s), 7.36-7.18(3H, m), 7.10(1H, s), 7.05(1H, m), 6.79-6.71(2H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 412(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1539, 1506, 1431, 1242, 1213, 995.

実施例 3 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 6)

収率: 100%

融点: 198-202 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.32 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.98 (2H, m), 6.84 (1H, brs), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.73 (8H, m).

FAB-Mass: 412 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1506, 1429, 1236, 1209, 993.

実施例 37 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 37)

収率: 56%

融点: 212-217 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.50 (1H, brs), 7.28-7.18 (3H, m), 7.10-7.01 (3H, m), 4.12 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.85 (4H, m).

FAB-Mass: 428 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1508, 1479, 1456, 1419, 1340, 1207, 990.

実施例 38 N-(2-クロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 38)

収率: 100%

融点: 186-187 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.3Hz), 7.25 (1H, ddd, J=8.3Hz, 7.6Hz, 1.3Hz), 7.26 (1H, s), 7.13 (1H, brs), 7.12 (1H, s), 6.97 (1H, ddd, J=8.3Hz, 7.6Hz, 1.7Hz), 4.03 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.78 (8H, m).

FAB-Mass: 430 (M⁺ +3), 428 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1640, 1506, 1477, 1434, 1240, 1213, 995.

実施例 39 N-(3-クロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 39)

収率: 86%

融点: 223-224 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=2.0Hz, 2.0Hz), 7.29-7.15 (3H, m), 7.09-6.98 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.73 (8H, m).

FAB-Mass: 430(M⁺ +3), 428(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1680, 1645, 1620, 1506, 1481, 1425, 1240, 1215, 990.

実施例40 N-(4-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物40)

収率: 100%

融点: 217-219 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.58(1H, s), 8.17(2H, d, J=8.9Hz), 7.76(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 3.95(6H, s), 3.74-3.72(8H, m).

FAB-Mass: 430(M⁺ +3), 428(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1638, 1533, 1497, 1405, 1346, 1234, 1204, 988.

実施例41 N-(4-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物41)

収率: 96%

融点: 199-204 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.67(1H, brs), 7.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(1H, s), 4.12(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.84(4H, m).

FAB-Mass: 446(M⁺ +3), 444(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1506, 1492, 1479, 1423, 1344, 1327, 1209, 991.

実施例42 N-(4-クロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物42)

収率: 77%

融点: 218-220 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.29-7.27(4H, m), 7.22(1H, s), 7.10(1H, s), 6.09(1H, brt, J=5.0Hz), 4.89(2H, d, J=5.0Hz), 4.12-4.09(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 460 ($M^+ + 3$), 458 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1575, 1532, 1502, 1475, 1428, 1394, 1322, 1235, 1208, 1135, 991, 938, 864, 799.

実施例 4 3 N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物4 3)

収率: 67%

融点: 228-234 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.53(1H, s), 8.32(1H, s), 7.80(2H, d, J=8.6Hz), 7.46(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, s), 7.14(1H, s), 3.93(3H, s), 3.91(3H, s), 3.59(4H, m), 3.53(4H, m).

FAB-Mass: 494 ($M^+ + 3$), 492 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1617, 1549, 1506, 1464, 1428, 1258, 1213, 1131, 1087, 993, 935, 893, 751, 631, 585.

実施例 4 4 N-(3-プロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物4 4)

収率: 87%

融点: 221-222 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.62(1H, d, J=1.7Hz), 7.30(1H, m), 7.25(1H, s), 7.17-7.12(2H, m), 7.10(1H, s), 6.97(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 474 ($M^+ + 3$), 472 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1579, 1506, 1479, 1421, 1238, 1209, 995.

実施例 4 5 N-(4-プロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物4 5)

収率: 100%

融点: 223-228 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.9Hz), 7.29(2H, d, J=8.9Hz), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 6.99(1H, brs), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s).

3.72(8H, m).

FAB-Mass: 472(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1640, 1531, 1504, 1489, 1410, 1239, 1212, 1135, 994.

実施例4 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ヨードフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物4 6)

収率: 86%

融点: 238-242 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, s), 7.18(2H, d, J=8.3Hz), 7.10(1H, s), 6.82(1H, brs), 4.02(3H, s), 4.00(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 520(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1584, 1525, 1505, 1487, 1407, 1238, 1212, 1135, 993.

実施例4 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ヨードフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物4 7)

収率: 94%

融点: 129-132 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.93(1H, brs), 8.65(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, s), 4.03-4.02(4H, m), 4.00(3H, s), 3.99(3H, s), 3.85(4H, m).

FAB-Mass: 536(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1581, 1508, 1481, 1429, 1336, 1252, 1207, 1142, 993.

実施例4 8 N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物4 8)

収率: 97%

融点: 189-190 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 8.70(1H, s), 8.05(1H, d, J=8.6Hz), 7.55(1H, s), 7.49(1H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.91(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.76(8H, m).

FAB-Mass: 498(M⁺ +3), 496(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1628, 1506, 1479, 1437, 1309, 1263, 1240, 1213, 1124, 995.

実施例 4 9 N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 9)

収率: 83%

融点: 237-238 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.71(1H, d, J=2.3Hz), 7.61(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 7.38(1H, d, J=8.6Hz), 7.29(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 4.02(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 498(M⁺ +3), 496(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1647, 1539, 1502, 1485, 1471, 1433, 1321, 1244, 1207, 1136, 993.

実施例 5 0 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 5 0)

収率: 35%

融点: 174-175 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 8.71(1H, s), 8.02-7.97(1H, m), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.91-6.85(2H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.89-3.71(8H, m).

FAB-Mass: 430(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1616, 1500, 1424, 1351, 1238, 1208, 995.

実施例 5 1 N-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 5 1)

收率: 89%

融点: 187-189 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.95(1H, m), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 7.00(1H, m), 6.85(1H, br), 6.66(1H, m), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 430(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1649, 1508, 1429, 1255, 1242, 1215, 1155, 997.

実施例 5 2 N-(2, 6-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物5 2)

收率: 92%

融点: 202-207 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.34(2H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, s), 7.21(1H, d, J=7.9Hz), 7.11(1H, s), 6.54(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.78-3.77(8H, m).

FAB-Mass: 464(M⁺ +1), 462(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1634, 1506, 1428, 1250, 1211, 1135, 997, 933, 853, 799.

実施例 5 3 N-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物5 3)

收率: 100%

融点: 166-167 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.15(1H, d, J=8.9Hz), 7.36(1H, d, J=2.3Hz), 7.27(1H, s), 7.23(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.12(1H, s), 7.07(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 464(M⁺ +3), 462(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1676, 1576, 1506, 1474, 1431, 1238, 1207, 1136, 991

実施例 5 4 N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物5 4)

収率: 100%

融点: 221-222 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 7.33(1H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 7.23(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 7.10(1H, s), 6.89(1H, brs), 4.02(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 464(M⁺ +3), 462(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1645, 1587, 1502, 1477, 1431, 1394, 1244, 1207, 1135, 993.

実施例 5 5 N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物55)

収率: 93%

融点: 139-140 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.75(1H, brs), 7.39(2H, d, J=2.0Hz), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 6.97(1H, d, J=2.0Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.76-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 464(M⁺ +3), 462(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1641, 1585, 1504, 1473, 1416, 1244, 1209, 1136, 993.

実施例 5 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物56)

収率: 87%

融点: 221-223 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.29-7.24(3H, m), 7.12(1H, s), 6.86(2H, d, J=8.9Hz), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.79(3H, s), 3.76-3.72(8H, m).

FAB-Mass: 424(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1637, 1569, 1507, 1416, 1232, 1208, 989.

実施例 5 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物57)

収率: 100%

融点: 165-166 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 8.16(2H, d, J=9.6Hz), 7.29(1H, s), 7.13(1H, s), 6.96(2H, d, J=9.6Hz), 6.86(1H, brs), 4.13(2H, q, J=6.9Hz), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.79-3.77(8H, m), 1.47(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 438(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1538, 1506, 1452, 1425, 1358, 1250, 1211, 991.

実施例 5 8 N-(4-ブトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物5 8)

収率: 91%

融点: 213-214 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.9Hz), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 6.82(2H, d, J=8.9Hz), 6.79(1H, brs), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.90(2H, t, J=6.6Hz), 3.70(8H, m), 1.73(2H, tt, J=7.3Hz, 6.6Hz), 1.46(2H, tq, J=7.3Hz, 7.3Hz), 0.94(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 466(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1574, 1511, 1419, 1238, 1211, 993.

実施例 5 9 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物5 9)

収率: 87%

融点: 204-205 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.9Hz), 7.25(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, s), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 478(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1644, 1500, 1417, 1250, 1205, 1158, 996, 928, 847, 799.

実施例 6 0 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェ

ノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 6 0)

収率: 97%

融点: 218-219 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.37-7.26 (5H, m), 7.12 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.00-6.97 (4H, m), 6.46 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.76 (8H, m).

FAB-Mass: 486 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1541, 1506, 1421, 1248, 1234, 993.

実施例 6 1 4 - (6, 7 -ジメトキシ -4 -キナゾリニル) -N - (4 -フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 1)

収率: 74%

融点: 242-243 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.38-7.31 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.26 (1H, brs), 7.21-6.96 (8H, m), 4.12-4.08 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.84 (4H, m).

FAB-Mass: 502 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1484, 1432, 1398, 1339, 1241, 1212, 993.

実施例 6 2 4 - (6, 7 -ジメトキシ -4 -キナゾリニル) -N - [4 - (4 -ニトロフェノキシ) フェニル] - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 2)

収率: 87%

融点: 204-207 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 8.20 (2H, d, J=8.9Hz), 7.56 (1H, brs), 7.34 (2H, d, J=8.9Hz), 7.28 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.9Hz), 7.04 (2H, d, J=8.9Hz), 4.18-4.14 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.91-3.87 (4H, m).

FAB-Mass: 547 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1505, 1480, 1420, 1337, 1240, 1208, 992, 878, 844.

実施例 6 3 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物63)

收率: 83%

融点: 103-105 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.63(1H, brs), 7.43-7.29(5H, m), 7.24(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.9Hz), 7.09(1H, s), 6.94(2H, d, J=8.9Hz), 5.03(2H, s), 4.08(4H, m), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.82(4H, m).

FAB-Mass: 516(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1543, 1508, 1475, 1427, 1336, 1238, 1209, 1016, 991.

実施例 6 4 N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物64)

收率: 100%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.98(1H, d, J=6.9Hz), 7.27(1H, s), 7.13(1H, s), 6.89(1H, brs), 6.51-6.48(2H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.87(3H, s), 3.80(3H, s), 3.76(8H, m).

FAB-Mass: 454(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1640, 1600, 1533, 1502, 1454, 1236, 1207, 990.

実施例 6 5 N-(2,5-ジメトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物65)

收率: 93%

融点: 215-217 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.70(1H, s), 7.92(1H, d, J=3.3Hz), 7.27(1H, s), 7.24(1H, brs), 7.13(1H, s), 6.79(1H, d, J=8.9Hz), 6.52(1H, dd, J=8.9Hz, 3.3Hz), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.86(3H, s), 3.79(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 454(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1659, 1531, 1502, 1429, 1236, 1209, 1134, 993.

実施例 6 6 N-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物6 6)

収率: 100%

融点: 174-176 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.60(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 6.84-6.73(3H, m), 4.12-4.08(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86(3H, s), 3.86-3.85(4H, m), 3.85(3H, s).

FAB-Mass: 470(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1504, 1479, 1344, 1257, 1240, 1211, 1132, 1025, 991.

実施例 6 7 N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物6 7)

収率: 83%

融点: 240-241 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ(ppm): 9.17(1H, brs), 8.60(1H, s), 7.22(1H, s), 7.17(1H, s), 6.54(2H, d, J=2.3Hz), 6.24(1H, d, J=2.3Hz), 4.15(4H, m), 4.01(3H, s), 4.00(3H, s), 3.84(4H, m), 3.77(3H, s), 3.76(3H, s).

FAB-Mass: 470(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1605, 1502, 1477, 1425, 1211, 1182, 993.

実施例 6 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物6 8)

収率: 100%

融点: 207-211 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.66(1H, s), 7.60(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 6.79-6.75(2H, m), 6.63(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 5.98(2H, s), 4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.84(4H, m).

FAB-Mass: 454(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1541, 1504, 1479, 1431, 1346, 1242, 1209, 1136.

1036, 991, 935, 854.

実施例 6 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 6 9)

収率: 84%

融点: 231-233 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.33(2H, d, J=8.9Hz), 7.28(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, s), 6.75(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m), 2.45(3H, s).

FAB-Mass: 440(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1597, 1576, 1506, 1429, 1348, 1292, 1209, 991.

実施例 7 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 7 0)

収率: 59%

融点: 144-146 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 8.07(2H, d, J=8.9Hz), 7.67(1H, brs), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.9Hz), 7.11(1H, s), 4.17-4.15(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.90-3.86(4H, m).

FAB-Mass: 563(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1576, 1507, 1479, 1456, 1416, 1335, 1209, 992, 854.

実施例 7 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 7 1)

収率: 73%

融点: 226-227 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.28(1H, s), 7.27(1H, brs), 7.10(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.9Hz), 6.69(2H, d, J=8.9Hz), 4.09-4.05(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.86-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 453(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1476, 1427, 1338, 1211, 991.

実施例 7 2 N-(4-ジエチルアミノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物7 2)

収率: 100%

融点: 147-148 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.67(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.09(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.9Hz), 6.60(2H, d, J=8.9Hz), 4.10-4.07(4H, m), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.82-3.81(4H, m), 3.31(4H, q, J=6.9Hz), 1.13(6H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 481(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1616, 1576, 1520, 1446, 1429, 1396, 1339, 1256, 1210, 1137, 992.

実施例 7 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニルアミノ)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物7 3)

収率: 99%

融点: 153-156 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 8.47(1H, d, J=8.6Hz), 8.33(1H, d, J=8.6Hz), 8.16(1H, dd, J=7.6Hz, 1.3Hz), 7.55-7.49(2H, m), 7.41(1H, dd, J=8.6Hz, 7.6Hz), 7.27(1H, s), 7.15(1H, d, J=7.6Hz), 7.07(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.9Hz), 6.89(2H, d, J=8.9Hz), 4.04-4.02(4H, m), 4.00(3H, s), 3.93(3H, s), 3.78(4H, m), 2.85(6H, s).

FAB-Mass: 658(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1507, 1475, 1429, 1327, 1210, 1142, 992, 791.

実施例 7 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノフェニルアゾ)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物7 4)

収率: 100%

融点: 148-149 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.62 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.3Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.3Hz), 4.16 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.87 (4H, m), 3.06 (6H, s).

FAB-Mass: 557 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1601, 1506, 1425, 1363, 990.

実施例 7 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 7 5)

収率: 13%

融点: 217-218 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.33 (1H, brs), 8.71 (1H, s), 8.66 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.3Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.7Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.6Hz, 7.3Hz, 1.7Hz), 7.28 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.10 (1H, ddd, J=8.2Hz, 7.3Hz, 1.3Hz), 4.04 (3H, s), 4.02 (3H, s), 3.86-3.83 (4H, m), 3.81-3.79 (4H, m).

FAB-Mass: 439 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1660, 1509, 1453, 1430, 1336, 1211, 989, 745.

実施例 7 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 7 6)

収率: 89%

融点: 123-125 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J=2.3Hz, 2.0Hz), 7.88-7.83 (2H, m), 7.49 (1H, brs), 7.42 (1H, dd, J=8.3Hz, 8.3Hz), 7.25 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.79-3.75 (8H, m).

FAB-Mass: 439 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1640, 1522, 1503, 1475, 1431, 1336.

実施例 7 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 7 7)

収率: 90%

融点: 272-274 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.33(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.15(2H, d, J=9.4Hz), 8.58(1H, s), 7.75(2H, d, J=9.4Hz), 7.23(1H, s), 7.19(1H, s), 3.93(6H, s), 3.72-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 439(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1664, 1504, 1426, 1324, 1240, 1208, 995.

実施例 7 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物78)

収率: 100%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 10.14(1H, brs), 8.69(1H, s), 8.52(1H, dd, J=8.6Hz, 1.0Hz), 8.16(1H, dd, J=8.6Hz, 1.3Hz), 7.64(1H, ddd, J=8.6Hz, 8.3Hz, 1.3Hz), 7.29(1H, s), 7.21(1H, ddd, J=8.6Hz, 8.3Hz, 1.0Hz), 7.13(1H, s), 4.29(4H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.94(4H, m).

FAB-Mass: 455(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1575, 1504, 1471, 1400, 1338, 1236, 991.

実施例 7 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ニトロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物79)

収率: 83%

融点: 140-143 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.76(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, m), 7.87(1H, dd, J=8.3Hz, 1.0Hz), 7.59(1H, dd, J=8.3Hz, 8.3Hz), 7.26(1H, s), 7.24(1H, s), 4.18(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.88(4H, m).

FAB-Mass: 455(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1529, 1504, 1477, 1429, 1348, 1240, 1209, 993.

実施例 8 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物80)

収率: 67%

融点: 221-224 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.22 (2H, d, J=8.9Hz), 7.65 (1H, brs), 7.37 (2H, d, J=8.9Hz), 7.27 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.13 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.88 (4H, m).

FAB-Mass: 455 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1429, 1348, 1292, 1209, 991.

実施例 8 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 1)

収率: 77%

融点: 243-245 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.74 (1H, s), 8.63 (1H, m), 8.28 (1H, dd, J=6.6Hz, 2.6Hz), 7.93 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.19 (1H, brs), 7.14 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.98-3.95 (4H, m), 3.78-3.72 (4H, m).

FAB-Mass: 457 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1640, 1537, 1504, 1350, 1242, 1207, 990.

実施例 8 2 N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 2)

収率: 93%

融点: 194-195 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.71 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.9Hz), 8.30 (1H, d, J=2.5Hz), 8.16 (1H, dd, J=8.9Hz, 2.5Hz), 7.43 (1H, brs), 7.28 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.82 (8H, m).

FAB-Mass: 475 (M⁺ +3), 473 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1686, 1506, 1479, 1430, 1340, 1236, 1209, 1135, 991, 742.

実施例 8 3 N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 3)

收率: 64%

融点: 253-255 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.04(1H, d, J=2.3Hz), 7.60(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.46(1H, d, J=8.9Hz), 7.28(1H, s), 7.10(1H, s), 6.62(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 475(M⁺ +3), 473(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1646, 1525, 1500, 1472, 1428, 1338, 1243, 1209, 1135, 992.

実施例 8 4 N-(3-シアノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物8 4)

收率: 100%

融点: 240-244 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.76(1H, s), 7.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.44-7.27(3H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.76(8H, m).

FAB-Mass: 419(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2208, 1666, 1547, 1504, 1477, 1429, 1242, 1209, 993.

実施例 8 5 N-(4-シアノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物8 5)

收率: 87%

融点: 247-252 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.86(1H, brs), 7.62(2H, d, J=8.6Hz), 7.37(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, s), 7.10(1H, s), 4.16-4.08(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.84(4H, m).

FAB-Mass: 435(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2220, 1506, 1483, 1427, 1298, 1215, 991.

実施例 8 6 N-(3-アセチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-

キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 6)

収率: 77%

融点: 241-245 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.26(1H, m), 8.05(1H, brs), 7.84(1H, m), 7.57(1H, m), 7.37(1H, m), 7.24(1H, s), 7.13(1H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.98(4H, m), 3.79-3.73(4H, m), 2.59(3H, s).

FAB-Mass: 436(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1665, 1539, 1505, 1480, 1426, 1383, 1307, 1244, 1205, 1133, 993.

実施例 8 7 N - (4 - アセチルフェニル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 7)

収率: 100%

融点: 220-222 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 7.23(1H, brs), 7.10(1H, s), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.77(8H, m), 2.57(3H, s).

FAB-Mass: 436(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1583, 1504, 1473, 1415, 1238, 1211, 993.

実施例 8 8 N - (4 - ベンゾイルフェニル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 8 8)

収率: 100%

融点: 222-223 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.81(2H, d, J=8.6Hz), 7.77(2H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.59(1H, dd, J=7.3Hz, 1.7Hz), 7.48(2H, dd, J=7.9Hz, 7.3Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, brs), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 4.12(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.86(4H, m).

FAB-Mass: 514(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1504, 1425, 1303, 1282, 1209, 990.

実施例 8 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物89)

収率: 96%

融点: 242-246 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.98(2H, d, J=8.9Hz), 7.49(2H, d, J=8.9Hz), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 4.35(2H, q, J=7.4Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m), 1.38(3H, t, J=7.4Hz).

FAB-Mass: 466(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1700, 1659, 1504, 1417, 1281, 1213, 1174, 991.

実施例 9 0 N-(4-ブトキシカルボニルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物90)

収率: 81%

融点: 226-227 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.98(2H, d, J=7.9Hz), 7.48(2H, d, J=7.9Hz), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 6.96(1H, brs), 4.29(2H, t, J=6.6Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.76(8H, m), 1.74(2H, tt, J=7.3Hz, 6.6Hz), 1.48(2H, tq, J=7.6Hz, 7.3Hz), 0.97(3H, t, J=7.6Hz).

FAB-Mass: 494(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1705, 1654, 1507, 1418, 1283, 1240, 1214, 1177, 994.

実施例 9 1 N-[3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物91)

収率: 93%

融点: 252-253 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.70(1H, s), 8.37(1H, d, J=1.7Hz), 8.27(2H, d, J=1.7Hz), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.84(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.93(6H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 510 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1727, 1658, 1633, 1549, 1504, 1428, 1336, 1241, 1212, 1129, 994, 755.

実施例 9 2 N-[4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イルカルバモイル) フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物9 2)

収率: 71%

融点: 174-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.67(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(1H, s), 6.88(1H, br), 4.73(1H, m), 4.56(1H, m), 4.36(1H, m), 4.08-4.02(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.89-3.82(4H, m), 2.90(1H, m), 2.33(1H, m).

FAB-Mass: 537 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1762, 1650, 1578, 1505, 1476, 1424, 1305, 1209, 1020, 991, 853.

実施例 9 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-スルファモイルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物9 3)

収率: 100%

融点: 172-180 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.63(1H, brs), 8.54(1H, s), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.51(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, s), 7.24(2H, s), 7.22(1H, s), 4.13(4H, m), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.85(4H, m).

FAB-Mass: 489 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1583, 1508, 1479, 1419, 1336, 1205, 1159, 991.

実施例 9 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フルフリル-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物9 4)

収率: 99%

融点: 189-190 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.63 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=1.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.33 (2H, m), 6.13 (1H, brt, J=4.6Hz), 4.91 (2H, d, J=4.6Hz), 4.12-4.08 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m).

FAB-Mass: 414 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1505, 1477, 1424, 1353, 1242, 1210, 1138, 990.

実施例 9 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-フロイル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 5)

収率: 44%

融点: 187-189 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 8.68 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=1.7Hz), 7.31-7.22 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.58 (1H, dd, J=3.6, 1.7Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.95-3.90 (8H, m).

FAB-Mass: 428 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1687, 1616, 1585, 1505, 1471, 1451, 1423, 1236, 1207, 1170, 1023, 990, 834.

実施例 9 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 9 6)

収率: 83%

融点: 184-185 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=5.3Hz, 1.3Hz), 7.10 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J=5.3Hz, 3.6Hz), 6.86 (1H, dd, J=3.6Hz, 1.3Hz), 4.80 (1H, brt, J=5.6Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.70-3.67 (4H, m), 3.61-3.52 (6H, m), 3.08 (2H, t, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 428 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1617, 1539, 1505, 1429, 1350, 1212, 1135, 992, 848.

実施例 9 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピリジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 7)

収率: 100%

融点: 169-171 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 8.52(1H, brs), 8.43(1H, d, J=2.6Hz), 8.35(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz), 7.81(1H, ddd, J=8.3Hz, 2.6Hz, 1.3Hz), 7.29(1H, dd, J=8.3Hz, 4.6Hz), 7.23(1H, s), 7.10(1H, s), 4.20-4.16(4H, m), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 411(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1575, 1533, 1505, 1474, 1432, 1313, 1241, 1209, 1017, 990, 872, 713.

実施例 9 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物98)

収率: 100%

融点: 104-106 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 8.53(1H, s), 8.52(1H, m), 7.77(1H, d, J=7.9Hz), 7.29(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz), 7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 6.20(1H, brt, J=5.3Hz), 4.97(2H, d, J=5.3Hz), 4.14-4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.88-3.84(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1582, 1509, 1479, 1450, 1429, 1354, 1340, 1245, 1208, 1140, 1032, 994, 944, 883, 851, 712.

実施例 9 9 N-(1, 4-ジヒドロキシ-6-フタラジニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物99)

収率: 93%

融点: 153-155 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 8.59(1H, s), 8.07-7.96(3H, m), 7.23(1H, s), 7.21(1H, s), 4.22(4H, m), 4.00(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88(4H, m).

FAB-Mass: 494(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1581, 1508, 1487, 1434, 1317, 1211, 991.

実施例 100 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物100)

南アフリカ特許67 06512(1968)に記載の方法で得られる6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン593.5mg(2.16mmol)をトルエン10mlに懸濁させ、これに4-(クロロメチル)フェニルイソシアネート362.6ml(2.16mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濾過した後、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥することにより、N-[4-(クロロメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド916.8mg(2.08mmol, 96%)を得た。得られたN-[4-(クロロメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド422.9mg(0.96mmol)をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにビペリジン0.28ml(2.83mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。反応液を水にあけ、析出した結晶を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物430.9mg(0.88mmol)を無色結晶として得た。

収率: 92%

融点: 122-123 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.33(2H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.9Hz), 7.11(1H, s), 6.67(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m), 2.39(4H, m), 1.60-1.56(4H, m), 1.44-1.42(4H, m).

FAB-Mass: 491(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1505, 1471, 1417, 1349, 1238, 1212, 1136, 993.

実施例 101 N-(4-ベンジルアミノメチルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物101)
ピペリジンのかわりにベンジルアミンを用いること以外は、実施例100と同様の方法により、標記化合物を得た。

收率: 76%

¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 9.68(1H, br), 8.83(1H, brs), 8.57(1H, s), 7.68(1H, s), 7.60-7.56(5H, m), 7.43-7.39(4H, m), 7.27(1H, s), 4.22(4H, m), 4.08(3H, s), 4.08-4.01(4H, m), 4.03(3H, s), 3.87(4H, m).

FAB-Mass: 513(M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1625, 1495, 1418, 1313, 1283, 1212, 1134, 989.

実施例 102 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ピリジルメチルアミノメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド・3 塩酸塩 (化合物 102)

ピペリジンのかわりに4-アミノメチルピリジンを用いること以外は、実施例 100と同様の方法により、標記化合物のフリービーを得た。得られたフリービー 208.6mg を氷冷下でメタノール15mlに溶解し、これに塩酸飽和酢酸エチル溶液5mlを加え、攪拌した。溶媒留去後、メタノール／酢酸エチルより再結晶することにより、標記化合物102.1mgを得た。

收率: 21%

融点: 182-185 °C (塩酸塩)

¹H-NMR (フリービー, CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.53(2H, d, J=5.0Hz), 7.38-7.24(7H, m), 7.10(1H, s), 6.96(1H, brs), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.80(2H, s), 3.74-3.70(10H, m), 1.97(1H, br).

FAB-Mass: 514(M⁺ +1)

IR (塩酸塩, KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1520, 1504, 1421, 1391, 1313, 1284, 1246, 1219, 989.

実施例 103 N-(4-ニトロフェニル)-4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 103)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 77 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 88%

融点: 155-158 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.74(1H, s), 8.40(1H, brs), 8.11(2H, d, J=9.2Hz), 7.92-7.89(2H, m), 7.77(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.63(2H, d, J=9.2Hz), 7.51(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 3.84(8H, m).

FAB-Mass: 379(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1670, 1558, 1500, 1476, 1419, 1404, 1346, 1329, 1304, 1261, 1242, 1223, 1109, 939.

実施例 104 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物104)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許6706512(1968)に記載の方法に準じて得られる4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 42%

融点: 74-75 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.76(1H, s), 7.94-7.88(2H, m), 7.76(1H, dd, J=8.6Hz, 6.9Hz), 7.49(1H, dd, J=8.2Hz, 6.9Hz), 7.35-7.27(4H, m), 7.06(1H, m), 6.98-6.95(4H, m), 6.86(1H, brs), 3.85-3.82(4H, m), 3.76-3.72(4H, m).

FAB-Mass: 426(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1645, 1568, 1538, 1505, 1416, 1350, 1225, 1165, 1014, 993, 937, 869, 836, 770, 750, 688.

実施例 105 N-(4-ニトロフェニル)-4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物105)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許6706512(1968)に記載の方法に準じて得られる6, 7-ジエトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 22%

融点: 120-121 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=8.9Hz), 7.58 (2H, d, J=8.9Hz), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.87 (1H, brs), 4.26 (2H, q, J=6.9Hz), 4.19 (2H, q, J=6.9Hz), 1.56 (3H, t, J=6.9Hz), 1.56 (3H, t, J=6.9).

FAB-Mass: 467 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1652, 1548, 1502, 1329, 1238, 1205, 1112, 934, 852, 752.

実施例 106 4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 106)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 6706512 (1968) に記載の方法に準じて得られる 6, 7-ジエトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 21%

融点: 187-190 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.37-7.25 (5H, m), 7.13 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.00-6.97 (4H, m), 6.41 (1H, brs), 4.24 (2H, q, J=6.9Hz), 4.18 (2H, q, J=6.9Hz), 3.74 (8H, m), 1.56 (3H, t, J=6.9Hz), 1.56 (3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 514 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1632, 1533, 1508, 1489, 1417, 1227, 995, 933, 868, 856, 847, 752.

実施例 107 N-(4-ニトロフェニル)-4-(6, 7, 8-トリメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 107)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 6706512 (1968) に記載の方法に準じて得られる 4-ピペラジニル-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリンを用いること以外は、実施例 77 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 43%

融点: 197-199 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.72(1H, s), 8.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.62(1H, brs), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.93(1H, s), 4.12(3H, s), 4.07(3H, s), 3.98(3H, s), 3.79-3.77(8H, m).

FAB-Mass: 469(M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1674, 1611, 1545, 1500, 1479, 1417, 1329, 1302, 1124, 992, 851, 752.

実施例 108 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(6, 7, 8-トリメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 108)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる 4-ピペラジニル-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 55%

融点: 83-84 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.74(1H, s), 7.34(2H, d, J=8.9Hz), 7.30(2H, m), 7.06(1H, m), 6.98(1H, s), 6.98-6.93(4H, m), 6.82(1H, brs), 4.13(3H, s), 4.07(3H, s), 3.96(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 516(M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1508, 1489, 1416, 1227, 1124, 991.

実施例 109 4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 109)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに WO 95/06448 に記載の方法で得られる 7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 67%

融点: 242-244 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.88(1H, s), 8.53(1H, s), 7.65(1H, brt, J=5.0Hz), 7.35-7.27(4H, m), 7.08-6.95(6H, m), 6.68(1H, brs), 4.03-3.99(4H, m), 3.79-3.76(4H, m), 3.39(2H, dt, J=7.3Hz, 5.0Hz), 1.41(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 514(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1645, 1621, 1545, 1508, 1487, 1419, 1346, 1326, 1222.

実施例 110 4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物110)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに米国特許4306065(1981)に記載の方法に準じて得られる2-フェニル-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 35%

融点: 236-238 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.37(1H, brs), 8.54-8.51(2H, m), 8.18(2H, d, J=7.9Hz), 8.11(1H, d, J=8.6Hz), 7.94-7.83(2H, m), 7.78(2H, d, J=7.9Hz), 7.59-7.52(4H, m), 3.95(4H, m), 3.82(4H, m).

FAB-Mass: 455(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1687, 1537, 1500, 1493, 1327, 1225, 1109.

実施例 111 4-(6, 7-ジメトキシ-2-フェニル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物111)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに米国特許4306065(1981)に記載の方法に準じて得される6, 7-ジメトキシ-2-フェニル-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 68%

融点: 156-157 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 9.34(1H, brs), 8.49(2H, m), 8.18(2H, d, J=9.2Hz), 7.77(2H, d, J=9.2Hz), 7.52-7.49(3H, m), 7.33(1H, s), 7.24(1H, s), 3.98(3H, s), 3.96(3H, s), 3.81(8H, m).

FAB-Mass: 515(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1676, 1551, 1504, 1419, 1327, 1238, 1111, 997, 852.

実施例 112 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ホモピペラジンカルボキサミド(化合物112)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許6706512(1968)に記載の方法で得られる6, 7-ジメトキシ-4-ホモピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 22%

融点: 243-244 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 9.30(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.06(2H, d, J=8.9Hz), 7.63(2H, d, J=8.9Hz), 7.45(1H, s), 7.26(1H, s), 4.32(2H, m), 4.19(2H, m), 3.97(2H, m), 3.97(3H, s), 3.92(3H, s), 3.70(2H, m), 2.11(2H, m).

FAB-Mass: 453(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1666, 1622, 1577, 1549, 1521, 1500, 1331, 1213, 1110, 856, 750.

実施例 113 4-(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物113)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許6706512(1968)に記載の方法で得られる6, 7-ジメトキシ-1-ピペラジニルイソキノリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 73%

融点: 247-248 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ(ppm) : 8.99(1H, s), 8.13(2H, d, J=9.2Hz), 8.05(1H,

d, J=5.6Hz), 7.75(2H, d, J=9.2Hz), 7.39(1H, s), 7.24(1H, d, J=5.6Hz), 7.11(1H, s), 4.02(3H, s), 4.02(3H, s), 3.85-3.83(4H, m), 3.39(4H, m).

FAB-Mass: 438(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1670, 1506, 1425, 1336, 1234, 1216, 1111, 991.

実施例 114 4-(3-クロロ-6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物114)
6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許
6706512(1968)に記載の方法で得られる3-クロロ-6, 7-ジメトキシ-1-ピペラジニルイソキノリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 55%

融点: 227-228 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 8.90(1H, brs), 8.13(2H, d, J=9.2Hz), 7.73(2H, d, J=9.2Hz), 7.30(1H, s), 7.25(1H, s), 7.01(1H, s), 4.02(3H, s), 4.02(3H, s), 3.84-3.82(4H, m), 3.44(4H, m).

FAB-Mass: 474(M⁺ +3), 472(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1650, 1512, 1500, 1424, 1348, 1248, 1215, 1165, 1141, 994, 943, 855, 749.

実施例 115 4-(7-クロロ-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物115)
6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりにインディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Ind. J. Chem.), 26B, 550-555(1987)に記載の方法で得られる7-クロロ-4-ピペラジニルキノリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 100%

融点: 159-161 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.75(1H, d, J=5.3Hz), 8.07(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, d, J=9.2Hz), 7.46(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz), 7.36-7.27(4H, m), 7.05(1H, m),

7.00-6.96(4H, m), 6.86(1H, d, J=5.3Hz), 6.68(1H, brs), 3.81-3.77(4H, m), 3.26-3.23(4H, m).

FAB-Mass: 461(M⁺ +3), 459(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1639, 1538, 1503, 1488, 1418, 1381, 1243, 1226, 997, 868.

実施例 116 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N, N-ジフェニル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 116)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 400mg (1.46mmol) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、トリエチルアミン 1.02ml (7.32mmol) を加えた。これにジフェニルカルバモイルクロライド 406mg (1.75mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけた後、析出した結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 680mg を無色結晶として得た。

収率: 99%

融点: 196-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.36-7.28(5H, m), 7.24(1H, s), 7.18-7.08(5H, m), 7.04(1H, s), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 3.61-3.59(4H, m), 3.56-3.54(4H, m).

FAB-Mass: 470(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1505, 1471, 1418, 1230, 1206, 1133, 996, 748, 697.

実施例 117 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 117)

4-モルホリノアニリン 2.60g (14.6mmol) の塩化メチレン 20ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 14.07ml (105mmol) および 4-ニトロフェニルクロロホルメート 3.53g (17.5mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。溶媒留去後、水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-モルホリノ-N-(4-ニトロフェノキシカルボニル) アニリンを得た。

上記で得られたN-(4-ニトロフェニルオキシカルボニル)アニリン-4-イ
ルモルホリンと南アフリカ特許67 06512(1968)に記載の方法で得
られる6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン800mg(2.92mmol)とを、
N-メチルピロリドン10ml中、100℃で12時間加熱攪拌した。反応液を水にあ
け、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
で精製することにより、標記化合物950.0mg(1.99mmol)を無色結晶として得た。

収率: 68%

融点: 254-256℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s),
7.12(1H, s), 6.88(2H, d, J=8.9Hz), 6.34(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s),
3.88-3.84(4H, m), 3.74(8H, m), 3.13-3.09(4H, m).

FAB-Mass: 479(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1635, 1574, 1506, 1472, 1422, 1232, 1212, 1135, 994,
933, 821.

実施例118 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(5-イ
ンドリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物118)

4-モルホリノアニリンのかわりに5-アミノインドールを用いること以外は、
実施例117と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 30%

融点: 209-210℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 9.01(1H, brs), 8.67(1H, s), 7.55(1H, s), 7.29-
7.17(2H, m), 7.11-7.02(4H, m), 6.39(1H, brs), 3.99(3H, s), 3.94(3H, s),
3.65(8H, m).

FAB-Mass: 433(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1623, 1547, 1505, 1474, 1451, 1429, 1239, 1211,
996.

実施例119 N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-(6,7-ジ
メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物119)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリニル) - 1-ピペラジンカルボン酸 4-ニトロフェニルエステル 666.8mg (1.52mmol) と 2 - (4-クロロフェニル) エチルアミン 1.06ml (7.57mmol) とを、ジメチルホルムアミド 15ml 中、80°C で 3 時間加熱攪拌した。反応液を水にあけ、クロロホルムで抽出した後、得られた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 485.2mg を無色結晶として得た。

収率: 70%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (1H, s), 5.02 (1H, brt, J=5.6Hz), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.67-3.65 (4H, m), 3.60-3.58 (4H, m), 3.50 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 458(M⁺ +3), 456(M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1622, 1539, 1506, 1353, 1243, 1212, 1134, 993, 845.

実施例 120 N - [2 - (4-ブロモフェニル) エチル] - 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - 1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 120) 2 - (4-クロロフェニル) エチルアミンのかわりに 2 - (4-ブロモフェニル) エチルアミンを用いること以外は、実施例 119 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 72%

融点: 174-175 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.3Hz), 7.25 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, s), 4.67 (1H, brt, J=5.6Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.69-3.65 (4H, m), 3.58-3.56 (4H, m), 3.52 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 502(M⁺ +3), 500(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1624, 1540, 1506, 1355, 1237, 1212, 993.

実施例 121 4-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物121)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに、参考例1で得られる2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-8-ピペラジニル-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 73% (3段階)

融点: 250-255 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.73(1H, s), 7.41(1H, s), 7.37-7.25(5H, m), 7.07(1H, m), 7.01-6.96(4H, m), 6.67(1H, brs), 3.78(8H, m), 3.51(3H, s), 3.51(3H, s).

FAB-Mass: 510(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1735, 1715, 1642, 1543, 1505, 1488, 1224.

実施例 122 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物122)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに、参考例2で得られる1, 3-ジエチル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-8-ピペラジニル-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 66%

融点: 168-169 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.45(1H, s), 7.37-7.26(5H, m), 7.05(1H, m), 6.97-6.94(5H, m), 4.04-4.00(4H, m), 3.77(8H, m), 1.43-1.36(6H, m).

FAB-Mass: 538(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1732, 1717, 1645, 1539, 1489, 1416, 1220.

実施例 123 4-(3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミ

ダゾ [4, 5-g] キナゾリン-8-イル) -N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物123)

実施例109で得られたN-(4-フェノキシフェニル)-4-(7-エチルアミノ)-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物109) 197.5mg(0.38mmol) のエタノール4ml 溶液に10% パラジウム-炭素30mgを加え、水素気流下、7.5時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにカルボニルジイミダゾール187.2mg(1.15mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で2時間加熱攪拌した。反応液を水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物65.7mg(0.13mmol) を無色結晶として得た。

収率: 34%

融点: 248-251℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 9.23(1H, brs), 8.73(1H, s), 7.46(1H, s), 7.36-7.28(5H, m), 7.07(1H, m), 6.99-6.92(4H, m), 6.55(1H, brs), 4.04(2H, q, J=7.3Hz), 3.96(4H, m), 3.71(4H, m), 1.42(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 510(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1722, 1645, 1506, 1489, 1225.

実施例124 4-(3-エチル-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物124)

実施例109で得られたN-(4-フェノキシフェニル)-4-(7-エチルアミノ)-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物109) 394.8mg(0.77mmol) のエタノール8ml 溶液に10% パラジウム-炭素60mgを加え、水素気流下、7.5時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した。得られた残渣を水10ml、濃塩酸1ml および酢酸10mlの混合溶媒に溶解し、これに氷冷下で亜硝酸ナトリウム106.2mg(1.54mmol) を加え、同温度で4時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物
119.3mg(0.24mmol)を無色結晶として得た。

収率: 31%

融点: 167-168 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.73(1H, s), 8.03(1H, s), 7.38-7.27(5H, m), 7.06(1H, m), 6.99-6.95(4H, m), 6.78(1H, brs), 4.80(2H, q, J=7.3Hz), 4.01-3.97(4H, m), 3.83-3.80(4H, m), 1.71(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 495(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1545, 1504, 1487, 1416, 1350, 1223, 1211, 991.

以下の実施例125～136においては、実施例1のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

実施例125 N-ベンジル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物125)

収率: 61%

融点: 187-189 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.34-7.30(5H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 5.98(1H, brt, J=5.0Hz), 4.90(2H, d, J=5.0Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 424(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1541, 1504, 1479, 1433, 1340, 1244, 1209, 989.

実施例126 (d1)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-フェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物126)

収率: 81%

融点: 98-99 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.41-7.25(5H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 5.93(1H, brd, J=7.3Hz), 5.85(1H, dq, J=7.3Hz, 6.6Hz), 4.09-4.06(4H, m),

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.86-3.83(4H, m), 1.63(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 438(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1475, 1429, 1348, 1240, 1211, 1136, 991, 700.

実施例 127 (S)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-フェニルエチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 127)

収率: 77%

融点: 191-192 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.37-7.26(5H, m), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 5.06(1H, dq, J=6.9Hz, 6.6Hz), 4.98(1H, brd, J=6.6Hz), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 3.66-3.63(8H, m), 1.52(3H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 422(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1618, 1574, 1535, 1504, 1473, 1437, 1394, 1348, 1250, 1213, 1134, 993.

実施例 128 (R)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-フェニルエチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 128)

収率: 72%

融点: 189-190 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.36-7.23(5H, m), 7.27(1H, s), 7.09(1H, s), 5.06(1H, dq, J=7.3Hz, 6.6Hz), 4.81(1H, d, J=7.3Hz), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.69-3.61(8H, m), 1.53(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 422(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1535, 1504, 1473, 1437, 1394, 1348, 1331, 1252, 1213, 1134, 993.

実施例 129 (S)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-フェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 129)

収率: 88%

融点: 98-100 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.63 (1H, s), 7.40-7.28 (5H, m), 7.24 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.85-5.81 (2H, m), 4.09-4.06 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m), 1.63 (3H, d, J=6.3Hz).

FAB-Mass: 438 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1506, 1475, 1429, 1348, 1240, 1209.

実施例 130 (R)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-フェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 130)
収率: 82%

融点: 99-101 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.63 (1H, s), 7.41-7.26 (5H, m), 7.24 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.93-5.81 (2H, m), 4.09-4.07 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m), 1.63 (3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 438 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1576, 1506, 1475, 1429, 1346, 1240, 1209, 1136, 991, 935, 849, 700.

実施例 131 (S)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 131)

収率: 71%

融点: 167-168 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.68 (1H, s), 7.34-7.23 (5H, m), 7.14 (1H, s), 7.08 (1H, s), 4.98 (1H, brd, J=7.3Hz), 4.83 (1H, dt, J=7.3Hz, 5.6Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.67-3.65 (4H, m), 3.61-3.57 (4H, m), 3.16 (2H, d, J=5.6Hz).

FAB-Mass: 480 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1749, 1624, 1576, 1541, 1504, 1475, 1437, 1350, 1211, 993.

実施例 132 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-ナ

フチルメチル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 132)

収率: 100%

融点: 164-165 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7.6Hz), 7.88-7.79 (2H, m), 7.57-7.29 (4H, m), 7.19 (1H, s), 7.05 (1H, s), 5.97 (1H, brt, J=4.3Hz), 5.28 (2H, d, J=4.3Hz), 4.05-4.01 (4H, m), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.80-3.76 (4H, m).

FAB-Mass: 474 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1537, 1506, 1429, 1344, 1249, 1207, 1134, 989, 933, 879, 858, 791, 768.

実施例 133 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 133)

収率: 89%

融点: 128-129 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (1H, s), 7.36-7.23 (11H, m), 7.09 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=7.3Hz), 6.27 (1H, brd, J=7.3Hz), 4.13-4.08 (4H, m), 4.00 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m).

FAB-Mass: 500 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1504, 1473, 1450, 1427, 1340, 1236, 1207, 993, 698.

実施例 134 (d 1) - 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1, 2-ジフェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 134)

収率: 97%

融点: 168-169 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.63 (1H, s), 7.33-7.18 (9H, m), 7.11-7.07 (3H, m), 5.97-5.91 (2H, m), 4.05-3.93 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.81-3.79 (4H, m), 3.36-3.18 (2H, m).

FAB-Mass: 514 (M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1531, 1504, 1473, 1429, 1342, 1236, 1211, 993, 933, 856, 702.

実施例 135 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フェニルプロピル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物135)

収率: 74%

融点: 147-148 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.34-7.21(6H, m), 7.08(1H, s), 5.53(1H, brt, J=4.9Hz), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.74(10H, m), 2.75(2H, t, J=7.3Hz), 2.04(2H, tt, J=7.3Hz, 6.6Hz).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1549, 1504, 1473, 1450, 1429, 1350, 1240, 1211, 991.

実施例 136 N-(2-アントリル)-1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物136)

収率: 100%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.37(1H, s), 8.29(1H, s), 7.98-7.93(3H, m), 7.70-7.54(2H, m), 7.48-7.38(3H, m), 7.26(1H, s), 7.06(1H, s), 4.13-4.03(4H, m), 4.02(3H, s), 3.96(3H, s), 3.86-3.79(4H, m).

FAB-Mass: 510(M⁺ +1)

実施例 137 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-メチル-N-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物137)

実施例116のジフェニルカルバモイルクロライドの代わりに対応するN-メチル-N-フェニルカルバモイルクロライドを用いることにより目的化合物を得た。

収率: 95%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.39-7.31(2H, m), 7.22(1H, s), 7.21-7.11(3H, m), 7.02(1H, s), 4.01(3H, s), 3.95(3H, s), 3.46(8H, m), 3.28(3H, s).

FAB-Mass: 408 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1570, 1506, 1430, 1344, 991.

以下の実施例 138～149においては、実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 138 N-シクロヘキシリメチル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 138)

収率: 73%

融点: 170-171 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.12 (1H, s), 5.86 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.12-4.08 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.84 (4H, m), 3.56 (2H, dd, J=6.6Hz, 5.3Hz), 1.78-1.65 (6H, m), 1.32-1.14 (3H, m), 1.05-0.92 (2H, m).

FAB-Mass: 430 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 2924, 2852, 1578, 1541, 1506, 1477, 1427, 1338, 1247, 1209, 1136, 993, 933, 852.

実施例 139 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[(3 α α, 4β, 5β, 7β, 7 α α)-ヘキサヒドロ-4, 7-メタノ-5-(1H-インデニル)]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 139)

収率: 90%

融点: 130-133 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 5.77-5.70 (2H, m), 5.41 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.06 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m), 3.16-0.97 (10H, m).

FAB-Mass: 466 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1504, 1473, 1429, 1346, 1240, 1209, 993, 935, 856.

実施例 140 (d 1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N

-(2-テトラヒドロピラニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 140)

収率: 87%

融点: 199-200 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 5.44(1H, d, J=8.9Hz), 5.09(1H, ddd, J=10.6Hz, 8.9Hz, 2.0Hz), 4.05-4.03(4H, m), 3.99(3H, s), 3.68-3.59(9H, m), 1.93-1.81(2H, m), 1.68-1.38(4H, m).

FAB-Mass: 402(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 2935, 2862, 1624, 1541, 1535, 1502, 1479, 1431, 1350, 1247, 1211, 1134, 1078, 1032, 997, 939, 872.

実施例 141 (d 1) -4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-テトラヒドロフルフリル-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 141)

収率: 88%

融点: 195-196 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.17(1H, brt, J=5.9Hz), 4.21-4.08(6H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.92-3.74(6H, m), 3.45(1H, m), 2.09-1.88(3H, m), 1.62(1H, m).

FAB-Mass: 418(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1574, 1543, 1504, 1471, 1417, 1350, 1240, 1209, 1136, 1066, 989, 931, 875, 843.

実施例 142 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-モルホリノエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 142)

収率: 70%

融点: 79-81 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.66(1H, s), 7.26(1H, s), 7.12(1H, s), 6.55(1H, brt, J=3.6Hz), 4.10-4.06(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.86(4H, m), 3.77-3.70(6H, m), 2.66-2.62(2H, m), 2.52-2.49(4H, m).

FAB-Mass: 447 ($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1506, 1477, 1429, 1350, 1238, 1209, 1114, 991.

実施例 143 N-シンナモイル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 143)

収率: 30%

融点: 184-186 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, brs), 8.70(1H, s), 7.74(1H, d, J=15.5Hz), 7.55-7.51(2H, m), 7.43-7.38(3H, m), 7.29(1H, s), 7.10(1H, s), 6.57(1H, d, J=15.5Hz), 4.39-4.30(2H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.97-3.90(6H, m).

FAB-Mass: 464 ($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1668, 1618, 1578, 1502, 1477, 1429, 1354, 1336, 1242, 1209, 1184, 1134, 987.

実施例 144 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トルソリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 144)

収率: 79%

融点: 218-219 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.27(1H, d, J=7.3Hz), 7.26(1H, s), 7.20-7.13(2H, m), 7.10(1H, s), 6.86(1H, m), 6.76(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.72(8H, m), 2.31(3H, s).

FAB-Mass: 408 ($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1632, 1545, 1506, 1477, 1425, 1400, 1350, 1248, 1209, 995.

実施例 145 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トルソリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 145)

収率: 78%

融点: 199-201 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.21(1H, dd, J=7.6Hz, 2.6Hz), 7.08(1H, s), 7.00-6.96(3H, m), 4.06-4.04(4H, m), 4.01(3H,

s), 3.98(3H, s), 3.83-3.79(4H, m), 2.33(3H, s).

FAB-Mass: 424(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1533, 1502, 1473, 1446, 1421, 1385, 1335, 1240, 1211, 1134, 1018, 991, 931, 851.

実施例 146 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トルリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物146)

収率: 82%

融点: 204-205 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.82(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.10(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.6Hz), 4.08-4.05(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.83-3.79(4H, m), 2.31(3H, s).

FAB-Mass: 424(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1541, 1504, 1473, 1446, 1390, 1342, 1244, 1209, 991.

実施例 147 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物147)

収率: 89%

融点: 202-204 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.28(1H, s), 7.26(2H, d, J=7.9Hz), 7.17(2H, d, J=7.9Hz), 7.10(1H, s), 5.84(1H, brt, J=4.3Hz), 4.85(2H, d, J=4.3Hz), 4.10-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 2.35(3H, s).

FAB-Mass: 438(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1539, 1504, 1477, 1431, 1348, 1238, 1205, 991.

実施例 148 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-エチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物148)

収率: 78%

融点: 207-208 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.69 (1H, s), 7.27-7.24 (2H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 7.11 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.63 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.74 (8H, m), 2.62 (2H, q, J=7.6Hz), 1.22 (3H, t, J=7.6Hz).

FAB-Mass: 421 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1637, 1543, 1504, 1475, 1429, 1240, 1209, 996.

実施例 149 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-エチルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 149)

収率: 79%

融点: 195-197 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.65 (1H, s), 7.61 (1H, brs), 7.31-7.22 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.01-6.99 (3H, m), 4.07-4.03 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.83-3.79 (4H, m), 2.63 (2H, q, J=7.4Hz), 1.22 (3H, t, J=7.4Hz).

FAB-Mass: 438 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1578, 1533, 1506, 1473, 1421, 1335, 1240, 1211, 1134, 1018, 991, 930, 849.

実施例 150 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 150)

ジ-tert-ブチルジカーボネート 2.05g (9.39mmol) のジクロロメタン 30ml 溶液に、4-(N,N-ジメチルアミノ) ピリジン 108mg (0.88mmol) を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、3-イソプロピルアニリン 1.26ml (8.95mmol) を加え、更に室温で 30 分間攪拌した。反応液に、南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 548mg (2.00mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 63%

融点: 196-197 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.70 (1H, s), 7.27-7.20 (4H, m), 7.12 (1H, s), 6.94 (1H,

dd, $J=7.3\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$, 6.42(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.76(8H, m), 2.89(1H, m), 1.25(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 436($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1521, 1449, 1429, 1238, 1211, 993, 795.

実施例 151 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物151)

市販の1, 1'-チオカルボニルージー2(1H)-ピリドン696mg(3.00mmol)のジクロロメタン10ml溶液に、3-イソプロピルアニリン0.42ml(2.98mmol)をゆっくりと加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に南アフリカ特許6706512(1968)に記載の方法で得られる6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン548mg(2.00mmol)を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、クロロホルム-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 39%

融点: 169-171 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.32-7.24(3H, m), 7.09(1H, s), 7.06-7.00(3H, m), 4.07-4.04(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 2.9(1H, m), 1.25(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 452($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1539, 1506, 1479, 1429, 1238, 1209, 993, 797.

実施例 152 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物152)

フェニルイソシアネートの代わりに、対応する4-イソプロピルフェニルイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 84%

融点: 194-195 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.56 (1H, brs), 7.28 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.12 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, s), 4.08-4.04 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.84-3.81 (4H, m), 2.89 (1H, m), 1.23 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 452 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1541, 1510, 1475, 1446, 1425, 1390, 1342, 1250, 1211, 1136, 1016, 991, 937.

実施例 153 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 153)

実施例 119 の 2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する 4-イソプロピルベンジルアミンを用いることにより目的化合物を得た。

収率: 31%

融点: 135-136 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.27 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, s), 4.88 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.43 (2H, d, J=5.3Hz), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.70-3.63 (8H, m), 2.90 (1H, m), 1.24 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 450 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1628, 1545, 1502, 1471, 1431, 1352, 1254, 1207, 1134, 993, 852, 798.

実施例 154 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 154)

チオホスゲン 0.181ml (2.37mmol) のジクロロメタン 10ml 溶液に、氷冷下 4-イソプロピルベンジルアミン 353.1mg (2.37mmol) およびトリエチルアミン 0.76ml (5.45mmol) をゆっくり加えた。同温度で 1. 5 時間攪拌した後、南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 500mg (1.82mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合

物を無色結晶として得た。

収率: 86%

融点: 178-179 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (1H, s), 7.35-7.20 (5H, m), 7.10 (1H, s), 5.91 (1H, br), 4.85 (2H, d, J=4.6Hz), 4.12-4.07 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m), 2.90 (1H, m), 1.24 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 466 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2872, 1541, 1506, 1475, 1429, 1346, 1236, 1205, 1136, 991, 935.

実施例 155 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソブチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 155)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-イソブチル安息香酸を用いること以外は実施例 164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 61%

融点: 215-217°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=7.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=7.6Hz), 6.37 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.75 (8H, m), 2.43 (2H, d, J=6.9Hz), 1.83 (1H, m), 0.89 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 398 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1573, 1502, 1415, 1245, 1211, 1133, 993, 846.

実施例 156 N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 156)

4-モルホリノアニリンの代わりに対応する4-tert-ブチルアニリンを用いること以外は実施例 117と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 20%

融点: 109-111 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.43 (1H, brs), 7.37-7.28 (5H, m), 7.13 (1H, s), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.77-3.75 (8H, m), 1.30 (9H, s).

FAB-Mass: 450 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1508, 1475, 1429, 1354, 1246, 1211, 993.

実施例 157 N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 157)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-tert-ブチルベンジルアミンを用いること以外は実施例 154 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 91%

融点: 104-105 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.3Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3Hz), 7.22 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.11 (1H, brt, J=4.3Hz), 4.86 (2H, d, J=4.3Hz), 4.12-4.06 (4H, m), 4.00 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m), 1.31 (9H, s).

FAB-Mass: 480 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1508, 1475, 1431, 1350, 1240, 1209.

実施例 158 N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 158)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-ジフルオロメトキシ安息香酸を用いること以外は実施例 164 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 15%

融点: 190-192 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.9Hz), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.9Hz), 6.50 (1H, brs), 6.46 (1H, t, J=7.4Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.76 (8H, m).

FAB-Mass: 460 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1646, 1573, 1538, 1508, 1436, 1234, 1209, 1132, 1027, 993, 927, 846, 777.

実施例 159 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物

159)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 82%

融点: 117-119 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 8.18(1H, brs), 7.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, s), 7.09(1H, s), 4.12-4.07(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 478(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1581, 1508, 1479, 1430, 1325, 1207, 1162, 1113, 1066, 993.

実施例160 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物160)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメチルベンジルアミンを用いること以外は実施例119と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 60%

融点: 195-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.3Hz), 7.44(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 5.10(1H, brt, J=5.6Hz), 4.52(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.65(8H, m).

FAB-Mass: 476(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1620, 1504, 1475, 1429, 1327, 1255, 1211, 1161, 1111, 1066, 993.

実施例161 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物161)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメチルベンジルアミンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 99%

融点: 216-217 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.64(1H, s), 7.61(2H, d, J=7.9Hz), 7.47(2H, d, J=7.9Hz), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 6.07(1H, brt, J=5.3Hz), 5.01(2H, d, J=5.3Hz), 4.14-4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.89-3.85(4H, m).
FAB-Mass: 492(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1531, 1500, 1473, 1429, 1329, 1234, 1207, 1159, 1113, 1066, 989.

実施例162 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物162)
フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 180-181 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.67(1H, brs), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.41-7.28(3H, m), 7.24(1H, s), 7.09(1H, s), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.77-3.71(8H, m).

FAB-Mass: 462(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1647, 1554, 1502, 1471, 1431, 1335, 1244, 1207, 1124, 993.

実施例163 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物163)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-トリフルオロメチルフェニル

イソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 86%

融点: 171-172 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.54(1H, brs), 7.48-7.41(3H, m), 7.27(1H, s), 7.27(1H, d, J=2.3Hz), 7.10(1H, s), 4.16-4.11(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 478(M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1543, 1506, 1477, 1431, 1333, 1238, 1211, 1165, 1119, 995.

実施例 164 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ビニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 164)

4-ビニル安息香酸 1.48g(10.0mmol)のトルエン 20ml 懸濁液に、トリエチルアミン 1.39ml(10.0mmol)およびジフェニルリン酸アジド 2.15ml(10.0mmol)を加えた。70°Cで 2 時間加熱攪拌後、反応液に南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 548mg(2.00mmol)を加え、更に 1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 54%

融点: 214-216°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.36(4H, s), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.65(1H, dd, J=17.5Hz, 10.9Hz), 6.50(1H, brs), 5.67(1H, d, J=17.5Hz), 5.18(1H, d, J=10.9Hz), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 420(M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1619, 1577, 1504, 1477, 1421, 1303, 1236, 1211, 1039, 991, 939, 910.

実施例 165 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロペニルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物165)
2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-イソプロペニルベンジルアミンを用いること以外は実施例263と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 17%

融点: 123-124°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.68(1H, s), 7.47(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(2H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 5.37(1H, s), 5.09(1H, s), 4.79(1H, br), 4.46(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.68(4H, m), 3.66-3.63(4H, m), 2.15(3H, s).

FAB-Mass: 476(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1621, 1540, 1506, 1429, 1351, 1253, 1209, 991, 846.

実施例 166 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロペニルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物166)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-イソプロペニルベンジルアミンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 21%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 7.33(2H, d, J=8.5Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 5.70(1H, br), 5.36(1H, s), 5.11(1H, s), 4.89(2H, d, J=4.6Hz), 4.11-4.07(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 2.16(3H, s).

実施例 167 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-{4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジル}-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物167)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジルアミンを用いること以外は実施例263と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 16%

融点: 168-169°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.3Hz), 7.26 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.10 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.78 (1H, brt, J=4.9Hz), 4.45 (2H, d, J=4.9Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.71-3.68 (4H, m), 3.66-3.63 (4H, m), 1.91 (3H, s), 1.86 (3H, s).

FAB-Mass: 462 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1623, 1542, 1504, 1436, 1427, 1253, 1209, 991, 848.

実施例 168 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 168)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジルアミンを用いること以外は実施例 154 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 31%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.26 (1H, s), 7.22 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11 (1H, s), 6.25 (1H, s), 5.70 (1H, br), 4.87 (2H, d, J=4.6Hz), 4.11-4.07 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.85 (4H, m), 1.91 (3H, s), 1.87 (3H, s).

以下の実施例 169～171においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 169 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[トランス-4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 169)

収率: 83%

融点: 106-109 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.53 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.18 (2H, d,

$J=8.6\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08(1H, s), 4.07-4.03(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 2.43(1H, tt, $J=12.2\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 1.91-1.84(4H, m), 1.48-1.15(7H, m), 1.10-0.95(2H, m), 0.90(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 534($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2920, 1576, 1506, 1473, 1427, 1236, 1209, 1134, 1014, 991, 854.

実施例 170 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ヘキシリビシクロ[2.2.2]オクチル)]フェニル}-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物170)

収率: 70%

融点: 148-149 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.45(1H, brs), 7.28(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.08(1H, s), 4.06-4.03(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 1.83-1.74(6H, m), 1.49-1.44(6H, m), 1.31-1.13(10H, m), 0.89(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

FAB-Mass: 602($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2927, 2854, 1508, 1483, 1473, 1454, 1430, 1332, 1238, 1215, 1138, 995, 941, 854.

実施例 171 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フルオロベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物171)

収率: 75%

融点: 100-102 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.32(1H, m), 7.28(1H, s), 7.27-6.95(4H, m), 6.09(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.93(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.14-4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 442($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1506, 1481, 1450, 1435, 1338, 1250, 1206, 1138, 991.

実施例 172 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物172)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-フルオロベンジルアミンを用いること以外は実施例263と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 53%

融点: 200-201°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.31(2H, m), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 7.04(2H, m), 4.86(1H, brt, J=5.6Hz), 4.43(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.68(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 426(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1576, 1506, 1475, 1429, 1350, 1240, 1209, 1136, 991.

以下の実施例173～182においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 173 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物173)

収率: 78%

融点: 217-218 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.62(1H, s), 7.33(2H, m), 7.23(1H, s), 7.10(1H, s), 7.02(2H, m), 6.14(1H, brt, J=5.0Hz), 4.88(2H, d, J=5.0Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 442(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1533, 1506, 1477, 1452, 1431, 1406, 1327, 1236, 1211, 1136, 991, 937, 864.

実施例 174 (d1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物174)

収率: 84%

融点: 95-97 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.61(1H, s), 7.34(2H, dd, J=6.9Hz, 5.0Hz), 7.22(1H, s), 7.10(1H, s), 7.00(2H, dd, J=8.9Hz, 6.9Hz), 6.13(1H, brd, J=7.6Hz), 5.84(1H, dq, J=7.6Hz, 6.9Hz), 4.09-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.86-3.85(4H, m), 1.60(3H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 456(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1576, 1508, 1475, 1429, 1348, 1209, 993, 839.

実施例 175 N-(3-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物175)

收率: 79%

融点: 222-224 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ(ppm): 8.78(1H, brs), 8.67(1H, s), 7.35(2H, m), 7.28-7.26(2H, m), 7.16-7.13(2H, m), 4.17-4.16(4H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.87-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 446(M⁺ +3), 444(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1522, 1508, 1479, 1426, 1317, 1238, 1213, 994.

実施例 176 N-(2-クロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物176)

收率: 89%

融点: 175-176 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.62(1H, s), 7.51(1H, dd, J=6.9Hz, 2.3Hz), 7.37(1H, dd, J=6.6Hz, 1.7Hz), 7.30-7.23(3H, m), 7.10(1H, s), 6.32(1H, brt, J=5.6Hz), 5.01(2H, d, J=5.6Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 460(M⁺ +3), 458(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1549, 1504, 1481, 1429, 1348, 1240, 1207, 1136, 991, 847.

実施例 177 N-(3-クロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-

キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 177)

収率: 98%

融点: 117-119 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (1H, s), 7.30-7.20 (5H, m), 7.08 (1H, s), 6.30 (1H, br, J=5.3Hz), 4.89 (2H, d, J=5.3Hz), 4.12-4.07 (4H, m), 3.99 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.85-3.82 (4H, m).

FAB-Mass: 460 (M⁺ +3), 458 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1483, 1437, 1406, 1354, 1329, 1254, 1205, 991, 858.

実施例 178 N - (4 - クロロベンジル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 178)

収率: 76%

融点: 203-204 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.32-7.18 (5H, m), 7.09 (1H, s), 5.04 (1H, br, J=5.6Hz), 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.70-3.68 (4H, m), 3.65-3.63 (4H, m).

FAB-Mass: 444 (M⁺ +3), 442 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1541, 1504, 1475, 1429, 1350, 1255, 1211, 993.

実施例 179 N - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 179)

収率: 15%

融点: 166-168 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (1H, br), 8.69 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=8.2Hz), 7.47 (2H, d, J=8.2Hz), 7.28 (1H, s), 7.10 (1H, s), 4.41 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.89 (6H, m).

FAB-Mass: 474 (M⁺ +3), 472 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1670, 1579, 1504, 1425, 1350, 1242, 1211, 1096, 1016, 991, 851, 750.

実施例 180 N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物180)

収率: 74%

融点: 106-109 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 5.73 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 4.01-3.91 (6H, m), 3.98 (3H, s), 3.85-3.81 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 474 ($M^+ + 3$), 472 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm $^{-1}$): 1579, 1506, 1487, 1429, 1344, 1240, 1213, 1012, 993.

実施例 181 N-(3-プロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物181)

収率: 81%

融点: 220-222 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.51 (1H, brs), 7.37 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.32-7.14 (4H, m), 7.09 (1H, s), 4.10-4.06 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.86-3.83 (4H, m).

FAB-Mass: 490 ($M^+ + 3$), 488 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm $^{-1}$): 1572, 1508, 1477, 1425, 1315, 1236, 1213, 993, 870.

実施例 182 N-(4-プロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物182)

収率: 78%

融点: 170-171 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.63 (1H, brs), 7.45 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 4.10-4.07 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.85-3.82 (4H, m).

FAB-Mass: 490 ($M^+ + 3$), 488 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm $^{-1}$): 1504, 1473, 1425, 1344, 1209.

実施例 183 N-(4-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-メチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物183)

実施例45で得られたN-(4-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド1.01g(2.15mmol)のジメチルホルムアミド15ml溶液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム171.9mg(4.30mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル0.27ml(4.34mmol)を加え、室温で終夜攪拌した後、反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 81%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.64(1H, s), 7.47(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.02(1H, s), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 3.51-3.43(8H, m), 3.25(3H, s).

FAB-Mass: 488(M⁺+3), 486(M⁺+1)

実施例 184 N-(4-ブロモベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物184)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する4-ブロモベンジルアミンを用いること以外は実施例119と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 55%

融点: 211-212 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.45(2H, d, J=7.2Hz), 7.25(1H, s), 7.21(2H, d, J=7.2Hz), 7.09(1H, s), 4.99(1H, brt, J=5.6Hz), 4.41(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.70-3.63(8H, m).

FAB-Mass: 488(M⁺+3), 486(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1626, 1574, 1539, 1504, 1473, 1429, 1352, 1255, 1209, 1134, 993.

実施例 185 N-(4-ブロモベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-

キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 185)

参考例 6 で得られた 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボン酸クロリド 502.3mg(1.42mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、トリエチルアミン 1.00ml(7.17mmol) および 4 - プロモベンジルアミン・塩酸塩 950mg(4.27mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 76%

融点: 217-218 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.43(2H, d, J=8.2Hz), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.21(1H, s), 7.09(1H, s), 6.29(1H, brt, J=5.0Hz), 4.87(2H, d, J=5.0Hz), 4.11-4.09(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 504(M⁺ +3), 502(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1533, 1498, 1473, 1425, 1394, 1319, 1234, 1207, 1134, 989, 935, 864, 795.

以下の実施例 186 ~ 197においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 186 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3 - ヨードフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 186)

収率: 93%

融点: 205-208 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.77(1H, brs), 7.38-7.32(2H, m), 7.24(1H, s), 7.08(1H, s), 7.00-6.93(2H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.72(8H, m).

FAB-Mass: 520(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1578, 1506, 1475, 1419, 1238, 1209, 995.

実施例 187 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3 - フ

ルオロ-4-メチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物187)

収率: 87%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.71(1H, s), 7.67(1H, brs), 7.27(2H, m), 7.12(1H, s), 7.05(2H, m), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.76-3.73(8H, m), 2.20(3H, s).

FAB-Mass: 426(M⁺ +1)

実施例188 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物188)

収率: 91%

融点: 217-218 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.45(1H, brs), 7.42(1H, s), 7.23(1H, s), 7.18(1H, d, J=8.2Hz), 7.08(1H, s), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.72-3.70(8H, m), 2.26(3H, s).

FAB-Mass: 424(M⁺ +3), 422(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1641, 1576, 1502, 1471, 1429, 1400, 1244, 1207, 993.

実施例189 N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物189)

収率: 79%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.71(1H, brs), 8.56(1H, s), 7.91(1H, d, J=2.3Hz), 7.72(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 7.66(1H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.16(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.87(4H, m).

FAB-Mass: 514(M⁺ +3), 512(M⁺ +1)

実施例190 N-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物190)

収率: 85%

融点: 108-110 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.62(1H, s), 7.35-7.12(3H, m), 7.23(1H, s), 7.10(1H,

s), 6.13(1H, brt, J=5.3Hz), 4.93(2H, d, J=5.3Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 474(M⁺ +3), 472(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1504, 1477, 1429, 1350, 1240, 1209, 1136, 993.

実施例 191 N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物191)

収率: 74%

融点: 160-161 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, brs), 7.27(1H, s), 7.24(1H, d, J=2.6Hz), 7.09(1H, s), 6.92(1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 4.10-4.06(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 2.38(3H, s).

FAB-Mass: 504(M⁺ +3), 502(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1504, 1477, 1429, 1319, 1209, 993.

実施例 192 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物192)

収率: 82%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.42(1H, m), 7.30-7.24(2H, m), 7.09(1H, s), 7.05-6.97(2H, m), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 430(M⁺ +1)

実施例 193 N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物193)

収率: 93%

融点: 200-201 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.52(1H, dd, J=6.6Hz, 2.6Hz), 7.25(1H, s), 7.21(1H, ddd, J=8.9Hz, 6.9Hz, 2.6Hz), 7.11(1H, brs), 7.10(1H, s), 7.03(1H, dd, J=8.9Hz, 8.6Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 448(M⁺ +3), 446(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1535, 1506, 1473, 1454, 1412, 1244, 1209, 1136, 993, 852, 814.

実施例 194 N-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 194)

収率: 89%

融点: 169-172 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 9.07(1H, brs), 8.67(1H, s), 7.59-7.50(2H, m), 7.28-7.23(2H, m), 7.14(1H, s), 4.21-4.19(4H, m), 4.05(3H, s), 4.01(3H, s), 3.88-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 526(M⁺+5), 524(M⁺+3), 522(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1525, 1504, 1471, 1429, 1417, 1313, 1209, 1018, 993.

実施例 195 N-(3,4-ジクロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 195)

収率: 91%

融点: 197-200 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, s), 7.21(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.10(1H, s), 6.20(1H, brt, J=5.0Hz), 4.90(2H, d, J=5.0Hz), 4.15-4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 494(M⁺+3), 492(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1506, 1475, 1446, 1429, 1396, 1346, 1327, 1248, 1207, 1140, 993.

実施例 196 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 196)

収率: 84%

融点: 196-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.46(1H, brs), 7.28(1H, s), 7.15(2H, d,

$J=8.9\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 6.88(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.09-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.85-3.82(4H, m), 3.80(3H, s).

FAB-Mass: 440($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1539, 1508, 1431, 1336, 1240, 1209, 1039, 993, 867.

実施例 197 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-メトキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 197)

収率: 85%

融点: 146-147 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.29(1H, m), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.96-6.92(2H, m), 6.86(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 5.73(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.87(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.11-4.07(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 3.82(3H, s).

FAB-Mass: 454($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1541, 1500, 1477, 1435, 1352, 1327, 1244, 1207, 991.

実施例 198 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 198)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-メトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 263と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 34%

融点: 147-148°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.27(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 6.88(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.77(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.40(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.81(3H, s), 3.70-3.67(4H, m), 3.64-3.61(4H, m).

FAB-Mass: 438($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1623, 1575, 1540, 1504, 1429, 1351, 1243, 1209, 1133, 1029, 993, 848.

実施例 199 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メ

トキシベンジル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 199)

実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応する 4 - メトキシベンジルイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

収率: 72%

融点: 201-204 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 5.69 (1H, brt, J=4.3Hz), 4.82 (2H, d, J=4.3Hz), 4.10-4.06 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m), 3.82 (3H, s).

FAB-Mass: 454 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1506, 1477, 1449, 1431, 1346, 1248, 1209, 991.

実施例 200 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - エトキシベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 200)

2 - ピコリルアミンの代わりに対応する 4 - エトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 263 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 39%

融点: 176-177°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.3Hz), 4.75 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.39 (2H, d, J=5.3Hz), 4.04 (2H, q, J=6.9Hz), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.69-3.67 (4H, m), 3.64-3.62 (4H, m), 1.41 (3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 452 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1629, 1575, 1527, 1429, 1234, 1209, 1043, 995.

実施例 201 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - プロポキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 201)

4 - ビニル安息香酸の代わりに対応する 4 - プロポキシ安息香酸を用いること以外は実施例 164 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 67%

融点: 218-220°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.5Hz), 7.11 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.5Hz), 6.35 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.6Hz), 3.74 (8H, m), 1.79 (2H, m), 1.02 (3H, t, J=6.8Hz).

FAB-Mass: 452 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1573, 1508, 1473, 1419, 1234, 1211, 1133, 993.

実施例 202 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロポキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 202)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-イソプロポキシ安息香酸を用いること以外は実施例 164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 67%

融点: 220-222°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (1H, s), 6.85 (2H, d, J=8.6Hz), 6.35 (1H, brs), 4.49 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.74 (8H, m), 1.31 (6H, d, J=5.9Hz).

FAB-Mass: 452 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1573, 1535, 1504, 1473, 1234, 1211, 1133, 993.

実施例 203 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 203)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 263と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 31%

融点: 176-177°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz), 7.10 (1H, s), 4.93 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.47 (2H, d, J=5.3Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.71-3.69 (4H, m), 3.66-3.64 (4H, m).

FAB-Mass: 492 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1629, 1573, 1540, 1504, 1473, 1430, 1249, 1209, 1135,

993.

実施例 204 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 204)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 154 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 95%

融点: 131-132 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.63(1H, s), 7.40(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.10(1H, s), 6.00(1H, brt, J=4.9Hz), 4.94(2H, d, J=4.9Hz), 4.13-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.88-3.84(4H, m).

FAB-Mass: 508(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1508, 1477, 1431, 1350, 1263, 1213, 1163, 991.

実施例 205 N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 205)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3, 4-ジメトキシベンジルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 82%

融点: 196-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.64(1H, s), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 6.90-6.83(3H, m), 5.78(1H, brt, J=4.6Hz), 4.82(2H, d, J=4.6Hz), 4.11-4.07(4H, m), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.88(3H, s), 3.88(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 484(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1516, 1504, 1477, 1431, 1352, 1263, 1236, 1209, 1137, 1028, 991, 849.

実施例 206 N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(6,

7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物206)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 71%

融点: 98-100 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.63(1H, s), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 6.84-6.75(3H, m), 5.69(1H, brt, J=5.3Hz), 4.03(3H, s), 4.01-3.93(6H, m), 3.98(3H, s), 3.88(3H, s), 3.87(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 2.93(2H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 498(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1576, 1506, 1475, 1429, 1344, 1261, 1236, 1211, 1138, 1028, 993.

実施例207 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物207)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.64(1H, s), 7.78(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.09(1H, s), 6.84(1H, d, J=2.3Hz), 6.80(1H, d, J=8.6Hz), 6.71(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 4.69(1H, m), 4.09-4.04(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.95-3.81(4H, m), 3.81(3H, s), 1.98-1.76(6H, m), 1.58(2H, m).

FAB-Mass: 524(M⁺ +1)

以下の実施例208~212においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 208 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物208)

収率: 72%

融点: 113-114 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.63(1H, s), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 6.87(1H, d, J=1.3Hz), 6.81(1H, dd, J=7.9Hz, 1.3Hz), 6.77(1H, d, J=7.9Hz), 5.95(2H, s), 5.89(1H, brt, J=5.0Hz), 4.79(2H, d, J=5.0Hz), 4.11-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 468(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1579, 1504, 1483, 1452, 1352, 1238, 1215, 1038, 991, 935, 849.

実施例 209 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3, 4-エチレンジオキシフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物209)

収率: 81%

融点: 165-166 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.64(1H, s), 7.56(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.09(1H, s), 6.81(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 6.74(1H, d, J=2.3Hz), 6.67(1H, d, J=8.6Hz), 4.23-4.22(4H, m), 4.07-4.04(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.83-3.81(4H, m).

FAB-Mass: 468(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1533, 1508, 1479, 1433, 1340, 1246, 1207, 1068, 991.

実施例 210 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16-オクタヒドロ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキサベンゾシクロペンタデセニル)]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物210)

収率: 15%

融点: 163-164 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.25(1H, s), 7.19(1H, s), 7.09(1H, s), 6.79-6.76(2H, m), 6.65(1H, brs), 4.14-4.09(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.91-3.86(4H, m), 3.75(16H, m).

FAB-Mass: 584(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1572, 1512, 1506, 1477, 1425, 1352, 1242, 1211, 1134, 996, 856, 800.

実施例 211 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19-デカヒドロ-5, 8, 11, 14, 17, 20-ヘキサオキサベンゾシクロオクタデセニル)]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物211)

収率: 39%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.28-7.26(2H, m), 7.20(1H, brs), 7.11(1H, s), 6.89(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 6.72(1H, d, J=8.6Hz), 4.09(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.86(4H, m), 3.74-3.67(20H, m).

FAB-Mass: 628(M⁺ +1)

実施例 212 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物212)

収率: 100%

融点: 198-199 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.78(1H, brs), 6.72(2H, s), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.82(6H, s), 3.82(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 484(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1630, 1606, 1506, 1452, 1425, 1236, 1209, 1126, 997.

実施例 213 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物213)
2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する3, 4, 5-ト

リメトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 119 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 53%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.56 (2H, s), 4.93 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.40 (2H, d, J=5.3Hz), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.81 (6H, s), 3.68-3.67 (8H, m).

FAB-Mass: 498 (M⁺ +1)

実施例 214 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ヒドロキシメチルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 214)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 1.50mg (5.48mmol) のジメチルホルムアミド 40ml 溶液に、4-(クロロメチル)フェニルイソシアネート 1.10g (6.56mmol) を加え、室温で終夜攪拌後した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 25%

融点: 228-229 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.38-7.32 (5H, m), 7.11 (1H, s), 6.68 (1H, br), 4.64 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.73 (8H, m), 1.74 (1H, br).

FAB-Mass: 424 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 3125, 1657, 1597, 1529, 1508, 1470, 1423, 1360, 1308, 1230, 1205, 991, 931, 854.

実施例 215 (d1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 215)

水素化ホウ素ナトリウム 38mg (1.0mmol) のイソプロピルアルコール 50ml 懸濁液に、実施例 87 で得られた N-(4-アセチルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 435mg (1.00mmol)

を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をクロロホルムに溶解させ、1規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率：98%

融点：228-230 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.70(1H, s), 7.36(2H, d, J=9.2Hz), 7.32(2H, d, J=9.2Hz), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.43(1H, brs), 4.87(1H, q, J=6.3Hz), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m), 1.48(3H, d, J=6.3Hz).

FAB-Mass: 398(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 3330, 1664, 1577, 1506, 1475, 1417, 1241, 1211, 1137, 993.

実施例 216 N-(4-アセトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物216)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-アセトキシ安息香酸を用いること以外は実施例164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率：67%

融点：197-199 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.70(1H, s), 7.39(2H, d, J=8.9Hz), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.9Hz), 6.45(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m), 2.29(3H, s).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1730, 1631, 1505, 1450, 1429, 1241, 1211, 993, 916, 848.

実施例 217 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物217)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-メチルチオフェニルイソシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

融点: 180-181 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.56(1H, s), 7.35(1H, brs), 7.26(1H, s), 7.12(1H, s), 7.05-7.03(2H, m), 6.97(1H, m), 6.76(1H, m), 3.89(3H, s), 3.86(3H, s), 3.61-3.59(8H, m), 2.30(3H, s).

FAB-Mass: 440(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1641, 1583, 1537, 1504, 1477, 1421, 1242, 1209, 993.

実施例 218 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 218)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-メチルチオアニリンを用いること以外は実施例 154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

融点: 214-216 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.41(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.9Hz), 7.25(1H, s), 7.23(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.9Hz), 4.13-4.02(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.90-3.85(4H, m), 2.47(3H, s).

FAB-Mass: 456(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1514, 1433, 1336, 1238, 1211, 993.

実施例 219 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 219)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-エチルチオ安息香酸を用いること以外は実施例 164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

融点: 208-209 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.70(1H, s), 7.32(4H, s), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.45(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m), 2.89(2H, q, J=7.3Hz), 1.28(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 454(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1573, 1502, 1448, 1436, 1236, 1211, 1135, 991, 846.

実施例 220 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 220)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメチルチオアニリンを用いること以外は実施例 154 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 87%

融点: 128-131 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.17(1H, brs), 7.59(2H, d, J=7.9Hz), 7.29(2H, d, J=7.9Hz), 7.23(1H, s), 7.08(1H, s), 4.10-4.07(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 510(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1506, 1477, 1458, 1427, 1346, 1238, 1209, 1155, 1128, 1109, 989, 851.

実施例 221 N-(4-アミノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 221)

実施例 77 で得られた4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 1.5g(3.7mmol)をエタノール 50ml に懸濁し、10%パラジウム-炭素 500mg を水 10ml とエタノール 10ml に懸濁させて加え、水素気流下、室温で 5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別した後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 29%

融点: 215-217 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 7.11(1H, s), 6.65(2H, d, J=9.0Hz), 6.26(1H, brs), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s),

3.72(8H, m), 3.56(2H, brs).

FAB-Mass: 409(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1556, 1508, 1406, 1257, 1213, 910, 835, 711.

実施例 222 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物222)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-ジメチルアミノ安息香酸を用いること以外は実施例164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 63%

融点: 252-254 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.9Hz), 7.11(1H, s), 6.71(2H, d, J=8.9Hz), 6.31(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.72(8H, m), 2.91(6H, s).

FAB-Mass: 437(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1631, 1523, 1504, 1483, 1450, 1348, 1255, 1209, 1135, 993, 937, 848.

実施例 223 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物223)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-ジメチルアミノベンジルアミンを用いること以外は実施例263と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 28%

融点: 188-190 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.26(1H, s), 7.21(2H, d, J=9.0Hz), 7.09(1H, s), 6.72(2H, d, J=9.0Hz), 4.66(1H, brt, J=5.2Hz), 4.36(2H, d, J=5.2Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.67(4H, m), 3.63-3.61(4H, m), 2.95(6H, s).

FAB-Mass: 451(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1646, 1575, 1521, 1506, 1475, 1430, 1351, 1247, 1213, 1133, 993.

実施例 224 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物224)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する4-ジメチルアミノベンジルアミンを用いること以外は実施例185と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 71%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.63(1H, s), 7.24(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 5.73(1H, brt, J=4.3Hz), 4.75(2H, d, J=4.3Hz), 4.08-4.04(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.85-3.81(4H, m), 2.95(6H, s).

FAB-Mass: 467(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1522, 1504, 1475, 1431, 1352, 1327, 1211, 991.

実施例 225 N-(4-ジエチルアミノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物225)

実施例164の4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-ジエチルアミノ安息香酸を用いること以外は実施例164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 32%

融点: 221-223 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.17(2H, d, J=9.0Hz), 7.12(1H, s), 6.64(2H, d, J=9.0Hz), 6.22(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.73(8H, m), 3.32(4H, q, J=6.9Hz), 1.13(6H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 465(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1633, 1575, 1506, 1475, 1423, 1351, 1245, 1211, 1133, 993.

実施例 226 N-(3-アセトアミドフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物226)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-アセトアミドフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 92%

融点: 207-208 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 7.90 (1H, s), 7.56 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.09 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=7.9Hz), 4.02 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.79 (4H, m), 2.10 (3H, s).

FAB-Mass: 467 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1574, 1506, 1481, 1429, 1336, 1242, 1225, 1211, 991.

実施例 227 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 227)

ピペリジンの代わりに対応するジメチルアミンを用いること以外は実施例 10 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 56%

融点: 213-215 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.3Hz), 7.32 (2H, d, J=8.3Hz), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.76 (8H, m), 3.60 (2H, s), 2.38 (6H, s).

FAB-Mass: 451 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1646, 1575, 1504, 1473, 1429, 1241, 1211, 1133, 993, 858, 848.

実施例 228 N-[4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 228)

実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応する 4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) フェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 93%

融点: 123-126 ℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.93(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.9Hz), 7.16(2H, d, J=8.9Hz), 7.09(1H, s), 5.18(1H, br), 4.26(2H, d, J=5.6Hz), 4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.82-3.79(4H, m), 1.45(9H, s).

FAB-Mass: 539(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1695, 1583, 1531, 1506, 1479, 1429, 1336, 1252, 1207.

実施例 229 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェニルアゾフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物229)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-フェニルアゾ安息香酸を用いること以外は実施例164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 65%

融点: 244-246 ℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.71(1H, s), 7.94-7.87(4H, m), 7.59-7.42(5H, m), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 6.73(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 498(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1645, 1506, 1473, 1436, 1242, 1211, 993, 846.

実施例 230 N-(4-アジドフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物230)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-アジドフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 86%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.66(1H, s), 7.57(1H, brs), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, s), 7.10(1H, s), 7.01(2H, d, J=8.6Hz), 4.16-4.09(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 451(M⁺ +1)

実施例 231 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニ

トロベンジル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 231)

4 - ブロモベンジルアミンの代わりに対応する 4 - ニトロベンジルアミンを用いること以外は実施例 185 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 85%

融点: 214-216 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 8.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.51 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.16 (1H, brt, J=5.3Hz), 5.09 (2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.14 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.91-3.87 (4H, m).

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1502, 1475, 1427, 1346, 1327, 1234, 1205, 1134, 989, 860.

以下の実施例 232 ~ 242においては、実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

実施例 232 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - ニトロベンゾイル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 232)

収率: 27%

融点: 103-105 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.34 (2H, d, J=8.9Hz), 8.06 (2H, d, J=8.9Hz), 7.29 (1H, brs), 7.27 (1H, s), 7.10 (1H, s), 4.41 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.91 (6H, m).

FAB-Mass: 483 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1506, 1475, 1427, 1348, 1244, 1211, 991, 833, 717.

実施例 233 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 233)

収率: 94%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.04 (1H, brs), 8.58 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.5Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H, s), 7.20 (1H, s), 3.94 (4H, m),

3.71(4H, m), 3.36(3H, s), 3.36(3H, s), 2.45(3H, s).

FAB-Mass: 453(M⁺ +1)

実施例 234 N-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物234)

収率: 89%

融点: 205-206 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 10.10(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.57(1H, d, J=9.2Hz), 8.18(1H, d, J=2.3Hz), 7.59(1H, dd, J=9.2Hz, 2.3Hz), 7.26(1H, s), 7.15(1H, s), 4.04(3H, s), 4.02(3H, s), 4.00-3.82(8H, m).

FAB-Mass: 475(M⁺ +3), 473(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1686, 1660, 1578, 1508, 1429, 1358, 1335, 1267, 1238, 1209, 991.

実施例 235 N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物235)

収率: 74%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.81(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.15(1H, d, J=2.3Hz), 7.76-7.67(2H, m), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.16(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.87(4H, m).

FAB-Mass: 491(M⁺ +3), 489(M⁺ +1)

実施例 236 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,5-ジニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物236)

収率: 82%

融点: 273-274 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.60(1H, brs), 8.87(2H, s), 8.58(1H, s), 8.40(1H, s), 7.25(1H, s), 7.20(1H, s), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.76-3.74(8H, m).

FAB-Mass: 484(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1645, 1535, 1502, 1471, 1427, 1346, 1252, 1209, 1136.

991, 729.

実施例 237 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4, 5-ジメチル-2-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 237)

収率: 76%

融点: 213-215 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 10.28(1H, brs), 8.70(1H, s), 8.43(1H, s), 7.98(1H, s), 7.28(1H, s), 7.13(1H, s), 4.04(3H, s), 4.02(3H, s), 3.85-3.78(8H, m), 2.34(3H, s), 2.27(3H, s).

FAB-Mass: 467(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1686, 1578, 1508, 1448, 1329, 1246, 1209, 993.

実施例 238 N-(3-シアノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 238)

収率: 79%

融点: 169-170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.58-7.54(2H, m), 7.48-7.45(2H, m), 7.27(1H, s), 7.27(1H, brs), 7.11(1H, s), 4.17-4.15(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.91-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 435(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 2220, 1578, 1541, 1506, 1479, 1429, 1313, 1240, 1211, 993.

実施例 239 N-(4-シアノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 239)

収率: 90%

融点: 274-275 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.15(1H, brs), 8.58(1H, s), 7.70(4H, s), 7.24(1H, s), 7.19(1H, s), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.71-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 419(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2222, 1659, 1593, 1524, 1429, 1385, 1360, 1319, 1248, 1234, 1209, 1136, 996, 933, 837.

実施例 240 N-(4-シアノベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物240)

収率: 87%

融点: 186-187 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.24(1H, s), 7.11(1H, s), 6.37(1H, brt, J=5.4Hz), 5.03(2H, d, J=5.4Hz), 4.16-4.12(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.89-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 449(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2220, 1543, 1502, 1475, 1414, 1387, 1333, 1236, 1207, 1134, 1014, 989, 931.

実施例 241 N-(3-アセチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物241)

収率: 71%

融点: 192-193 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.75(1H, d, J=7.6Hz), 7.54-7.43(3H, m), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 4.15-4.11(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.86(4H, m), 2.60(3H, s).

FAB-Mass: 452(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1666, 1541, 1506, 1473, 1448, 1425, 1302, 1236, 1203, 1188, 991.

実施例 242 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物242)

収率: 79%

融点: 256-257 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.69(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.90(2H, d, J=8.3Hz), 7.52(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.13(4H, m), 3.94(3H, s),

3.94(3H, s), 3.85(4H, m), 2.54(3H, s).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1678, 1574, 1506, 1429, 1358, 1319, 1269, 1240, 1211, 1136, 993, 941, 870.

実施例 243 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロアセチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 243)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-トリフルオロアセチル安息香酸を用いること以外は実施例 164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 15%

融点: 144-146°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.05(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 6.80(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.79(8H, m).

FAB-Mass: 490(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1654, 1641, 1589, 1577, 1506, 1473, 1423, 1232, 1207, 1168, 991, 939, 769.

実施例 244 N-(4-ブチリルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 244)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-ブチリルアニリンを用いること以外は実施例 154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 86%

融点: 218-219 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.69(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.91(2H, d, J=8.9Hz), 7.51(2H, d, J=8.9Hz), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.14-4.12(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.86-3.85(4H, m), 2.96(2H, t, J=7.3Hz), 1.64(2H, tq, J=7.3Hz, 7.3Hz), 0.93(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 480(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1680, 1576, 1508, 1462, 1429, 1313, 1238, 1211, 993.

実施例 245 N-(4-ベンゾイルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 245)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-ベンゾイル安息香酸を用いること以外は実施例 164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 55%

融点: 240-241°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.34(1H, brs), 8.58(1H, s), 7.76(2H, d, J=8.6Hz), 7.72(4H, m), 7.58(1H, m), 7.54(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.73-3.71(8H, m).

FAB-Mass: 498(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1637, 1616, 1508, 1473, 1438, 1238, 1211, 991, 848.

実施例 246 N-(3-カルボキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 246)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-カルボキシフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.62(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.94(1H, s), 7.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.48(1H, d, J=8.3Hz), 7.32(1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz), 7.25(1H, s), 7.23(1H, s), 4.16(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.85(4H, m).

FAB-Mass: 454(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 3360, 1549, 1506, 1431, 1394, 1338, 1211.

実施例 247 N-(4-カルボキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 247)

実施例 89で得られた4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 390mg (0.84mmol)の1,4-ジオキサン10ml溶液に、水酸化リチウム・一水和物 70.4mg (1.68mmol)および水1mlを加え、室温で4.5時間攪拌した。さらに水酸化リチウム・一水和物 70.4mg (1.68mmol)を加え、室温で終夜攪拌した後、溶媒留去し、

残渣に水を加え、4規定塩酸でpHを4に調整し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 100%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.86(1H, brs), 8.57(1H, s), 7.87(2H, d, J=8.3Hz), 7.50(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.70(4H, m), 3.42(4H, m).

FAB-Mass: 438(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 3360, 1601, 1506, 1412, 1385, 1246, 1213, 993.

以下の実施例248および249においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例248 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物248)

収率: 92%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.92(1H, d, J=1.7Hz), 7.78-7.71(2H, m), 7.36(1H, m), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 7.06(1H, brs), 4.25(2H, q, J=7.3Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.75(8H, m), 1.37(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 466(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1699, 1668, 1539, 1506, 1489, 1431, 1352, 1300, 1242, 1209, 997, 760.

実施例249 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物249)

収率: 75%

融点: 208-209 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 8.02(2H, d, J=8.9Hz), 7.55(1H, brs),

7.27(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.9Hz), 7.08(1H, s), 4.09-4.05(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.91(3H, s), 3.86-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 468(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1716, 1578, 1527, 1508, 1477, 1431, 1284, 1211, 991.

実施例 250 (d 1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 250)

実施例 69で得られた4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 646.8mg (1.47mmol)のジクロロメタン 15ml 溶液に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸 381.4mg (2.21mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、同温度で6時間攪拌した。反応液に0.1規定チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに室温で30分間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 72%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.58(1H, brs), 7.56(2H, d, J=6.3Hz), 7.29(1H, s), 7.28(2H, d, J=6.3Hz), 7.11(1H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77-3.73(8H, m), 2.72(3H, s).

FAB-Mass: 456(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1670, 1541, 1508, 1481, 1433, 1242, 1213, 1026, 993.

実施例 251 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メルケニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 251)

実施例 69で得られた4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 780.0mg (1.78mmol)およびメタクロロ過安息香酸 918.9mg (5.33mmol)を使用し、実施例 250と同様にして、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 44%

融点: 266-269 ℃

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ(ppm): 9.07(1H, brs), 8.57(1H, s), 7.77(4H, m), 7.22(1H, s), 7.17(1H, s), 3.97(3H, s), 3.97(3H, s), 3.76-3.71(8H, m), 3.08(3H, s).

FAB-Mass: 472(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1653, 1591, 1533, 1504, 1471, 1419, 1321, 1298, 1236, 1209, 1147, 991, 770.

実施例 252 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メシルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物252)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する4-メシリベンジルアミンを用いること以外は実施例185と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 83%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.64(1H, s), 7.65(2H, d, J=8.2Hz), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 7.25(1H, s), 7.13(1H, s), 6.89(1H, brt, J=5.6Hz), 5.06(2H, d, J=5.6Hz), 4.20-4.16(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.90-3.87(4H, m), 3.01(3H, s).

実施例 253 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-スルファモイルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物253)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する4-スルファモイルベンジルアミンを用いること以外は実施例185と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 66%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.54(1H, s), 8.41(1H, brt, J=4.3Hz), 7.76(2H, d, J=7.9Hz), 7.47(2H, d, J=7.9Hz), 7.31(2H, brs), 7.24(1H, s), 7.23(1H, s), 4.87(2H, d, J=4.3Hz), 4.07-4.05(4H, m), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.82-3.81(4H, m).

FAB-Mass: 503(M⁺ +1)

実施例 254 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ビペリジノスルホニルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物

254)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-ピペリジノスルホニルフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 149-150 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.66(1H, s), 8.16(1H, brs), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 7.42(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.12(1H, s), 4.20-4.17(4H, m), 4.02(3H, s), 4.01(3H, s), 3.91-3.89(4H, m), 2.99-2.95(4H, m), 1.63(4H, m), 1.44-1.42(2H, m).

FAB-Mass: 557(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1593, 1579, 1504, 1477, 1427, 1327, 1242, 1213, 1163, 1093, 991, 737.

実施例255 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物255)

ニコチン酸クロリドの代わりに対応する2-フロイルクロリドを用いること以外は実施例265と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 32%

融点: 213-215 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.84(1H, d, J=1.7Hz), 7.31(1H, dd, J=1.7Hz, 1.3Hz), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.33(1H, d, J=1.3Hz), 6.27(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 384(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1637, 1556, 1504, 1475, 1430, 1349, 1336, 1255, 1209, 991.

実施例256 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フルフリル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物256)

2-ピコリルアミンの代わりに対応するフルフリルアミンを用いること以外は

実施例 2 6 3 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 63%

融点: 168-170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.37(1H, d, J=1.6Hz), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 6.34(1H, dd, J=3.1Hz, 1.6Hz), 6.26(1H, d, J=3.1Hz), 4.84(1H, brt, J=5.3Hz), 4.46(2H, d, J=5.3Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.67(4H, m), 3.65-3.62(4H, m).

FAB-Mass: 398(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1542, 1504, 1475, 1430, 1344, 1332, 1238, 1211, 991, 856, 738.

実施例 2 5 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-チエニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 2 5 7)

ニコチン酸クロリドの代わりに対応する2-チオフェンカルボニルクロリドを用いること以外は実施例 2 6 5 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 81%

融点: 239-241 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.31(1H, dd, J=3.1Hz, 1.3Hz), 7.27(1H, s), 7.23(1H, dd, J=5.1Hz, 3.1Hz), 7.11(1H, s), 7.00(1H, dd, J=5.1Hz, 1.3Hz), 6.72(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 398(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1535, 1504, 1473, 1411, 1251, 1211, 993, 846, 773.

実施例 2 5 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-チエニルメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 2 5 8)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応するチオフェン-3-カルボン酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 48%

融点: 178-179 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.68(1H, s), 7.31(1H, dd, J=5.0Hz, 3.0Hz), 7.26(1H, s), 7.19(1H, dd, J=3.0Hz, 1.3Hz), 7.09(1H, dd, J=5.0Hz, 1.3Hz), 7.08(1H, s), 4.78(1H, brt, J=5.1Hz), 4.48(2H, d, J=5.1Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.68(4H, m), 3.64-3.62(4H, m).

FAB-Mass: 414(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1637, 1556, 1504, 1475, 1430, 1349, 1336, 1255, 1209, 991.

実施例 259 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-チエニルメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物259)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する2-チエニルメチルアミンを用いること以外は実施例263と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 42%

融点: 168-170℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.27-7.23(2H, m), 7.10(1H, s), 7.01-6.95(2H, m), 4.85(1H, br), 4.65(2H, d, J=4.0Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.68(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 414(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1626, 1544, 1502, 1431, 1350, 1282, 1207, 993, 856.

実施例 260 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-メトキシカルボニル-3-チエニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物260)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-イソチオシアナトチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを用いること以外は実施例1と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 75%

融点: 226-228℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 10.82(1H, brs), 8.77(1H, d, J=5.6Hz), 8.68(1H, s), 7.48(1H, d, J=5.6Hz), 7.28(1H, s), 7.13(1H, s), 4.32-4.28(4H, m), 4.04(3H,

s), 4.01(3H, s), 3.95-3.91(4H, m), 3.90(3H, s).

FAB-Mass: 474(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1682, 1589, 1502, 1473, 1458, 1425, 1333, 1254, 1203, 1134, 1092, 991, 781.

実施例 261 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-メトキシカルボニル-4-メチル-3-チエニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 261)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-イソチオシアナト-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを用いること以外は実施例1と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 78%

融点: 113-116 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.54(1H, brs), 7.29(1H, s), 7.17(1H, s), 7.13(1H, s), 4.30-4.26(4H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.93-3.89(4H, m), 3.85(3H, s), 2.27(3H, s).

FAB-Mass: 488(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1700, 1572, 1504, 1475, 1431, 1346, 1279, 1242, 1209, 991.

実施例 262 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピリジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 262)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する2-アミノピリジンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 30%

融点: 208-210 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.90(1H, brs), 8.55(1H, s), 8.29(1H, dd, J=5.3Hz, 1.3Hz), 7.71(1H, ddd, J=8.1Hz, 7.1Hz, 1.3Hz), 7.61(1H, d, J=8.1Hz), 7.24(1H, s), 7.23(1H, s), 7.05(1H, dd, J=7.1Hz, 5.3Hz), 4.11(3H, s), 3.93(8H, m), 3.83(3H, s).

FAB-Mass: 411(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1577, 1519, 1504, 1477, 1421, 1303, 1236, 1039, 991, 939, 769.

実施例 263 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピコリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物263)

シンセティック・コミュニケーションズ(Synthetic Communications), 26, 331 (1996)に記載の方法で得られる4-メトキシフェニル 4-ニトロフェニルカルボネート 954mg(3.30mmol)のアセトニトリル 20ml 溶液に、2-ピコリルアミン 324mg(3.00mmol)のアセトニトリル溶液 5ml を加えた。室温で3時間攪拌後、南アフリカ特許 67 06512 (1968)に記載の方法で得られる6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 548mg(2.00mmol)と1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン 0.328ml(2.19mmol)を加え、更に3時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒留去し、残渣にクロロホルムを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で3回、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 49%

融点: 181-182 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 8.55(1H, d, J=4.3Hz), 7.68(1H, m), 7.30(1H, d, J=8.9Hz), 7.26(1H, s), 7.20(1H, m), 7.12(1H, s), 6.03(1H, brt, J=4.6Hz), 4.58(2H, d, J=4.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71(8H, m).

FAB-Mass: 395(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1631, 1569, 1546, 1504, 1473, 1436, 1344, 1263, 1236, 1209, 1132, 987, 854, 752.

実施例 264 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物264)

4-プロモベンジルアミンの代わりに対応する2-ピコリルアミンを用いること以外は実施例185と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 56%

融点: 175-176 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 8.54(1H, d, J=5.0Hz), 7.74-7.68(2H, m), 7.33-7.22(3H, m), 7.14(1H, s), 4.97(2H, d, J=3.6Hz), 4.21-4.17(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.91-3.87(4H, m).

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1576, 1545, 1504, 1477, 1427, 1352, 1242, 1207, 1136, 989, 933, 843.

実施例 265 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピリジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物265)

ニコチニ酸クロリド・塩酸塩 5.9g(33mmol)のジエチルエーテル50ml懸濁液に、氷冷下でアジ化ナトリウム 12.0g(185mmol)の水溶液 50mlを加え、室温で激しく攪拌した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、30°C以下で溶媒留去した。残渣をトルエン40mlに溶解させ、南アフリカ特許 67 06512(1968)に記載の方法で得られる6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン548mg(2.00mmol)を加え、70°Cで3時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 25%

融点: 208-209°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.70(1H, s), 8.48(1H, d, J=2.7Hz), 8.30(1H, dd, J=4.8Hz, 1.6Hz), 8.00(1H, m), 7.26(1H, s), 7.25(1H, m), 7.11(1H, s), 6.66(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 395(M⁺, +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1672, 1575, 1546, 1504, 1483, 1430, 1234, 1201, 1133, 993.

実施例 266 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物266)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する3-ピコリルアミンを用いること以外は実施例119と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 12%

融点: 188-189 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.57(1H, d, J=2.3Hz), 8.53(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 7.70(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.3Hz, 1.7Hz), 7.30-7.26(2H, m), 7.09(1H, s), 5.04(1H, brt, J=5.6Hz), 4.49(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.64(8H, m).

FAB-Mass: 409(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1574, 1537, 1504, 1487, 1435, 1346, 1242, 1213, 1136, 993, 849, 716.

実施例267 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピリジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物267)

ニコチン酸クロリドの代わりに対応するカルボン酸クロリドを用いること以外は実施例265と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 76%

融点: 141-143 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.46(2H, d, J=4.9Hz), 7.37(2H, d, J=4.9Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.71(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 395(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1660, 1579, 1546, 1508, 1475, 1430, 1240, 1213, 989, 939, 852, 827.

実施例268 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピリジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物268)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-アミノピリジンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 43%

融点: 218-220 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 8.52 (2H, d, J=6.3Hz), 7.28 (1H, s), 7.26 (1H, brs), 7.08 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=6.3Hz), 4.10-4.07 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.88-3.64 (4H, m).

FAB-Mass: 411 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1580, 1508, 1479, 1425, 1405, 1344, 1251, 1207, 1141, 991, 944, 852, 821.

実施例 269 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピコリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 269)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する4-ピコリルアミンを用いること以外は実施例 119 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 45%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 8.53 (2H, d, J=5.3Hz), 7.28 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=5.3Hz), 7.10 (1H, s), 5.35 (1H, brt, J=5.9Hz), 4.48 (2H, d, J=5.9Hz), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.70-3.69 (8H, m).

FAB-Mass: 409 (M⁺ +1)

実施例 270 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 270)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-ピコリルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 59%

融点: 236-239 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 8.57 (2H, d, J=5.7Hz), 7.27 (2H, d, J=5.7Hz), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.09 (1H, brt, J=5.3Hz), 5.00 (2H, d, J=5.3), 4.16-4.12 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.91-3.87 (4H, m).

FAB-Mass: 425 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1577, 1535, 1504, 1479, 1430, 1336, 1241, 1211, 1135, 993, 935, 865, 798.

以下の実施例 271～273においては、実施例 265のニコチニ酸クロリドの代わりに対応するカルボン酸ハライドを用いることにより目的化合物を得た。

実施例 271 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-メチル-5-ピリジル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物 271）

収率：6%

融点：240-241 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.70(1H, s), 8.35(1H, d, J=2.6Hz), 7.88(1H, dd, J=8.8Hz, 2.6Hz), 7.27(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 7.11(1H, s), 6.46(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m), 2.52(3H, s).

FAB-Mass: 409(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹) : 1676, 1618, 1504, 1448, 1429, 1236, 1209, 993.

実施例 272 N-(2-クロロ-5-ピリジル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物 272）

収率：53%

融点：238-240 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.70(1H, s), 8.27(1H, d, J=2.6Hz), 8.01(1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 7.29(1H, d, J=8.5Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.62(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 431(M⁺ +3), 429(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹) : 1637, 1571, 1508, 1465, 1351, 1240, 1213, 995.

実施例 273 N-(2-シアノ-5-ピリジル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物 273）

収率：12%

融点：275-277 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 9.38(1H, brs), 8.83(1H, d, J=2.3Hz), 8.58(1H, s), 8.14(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.91(1H, d, J=8.9Hz), 7.25(1H, s), 7.20(1H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 420(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2233, 1666, 1575, 1523, 1427, 1236, 1211, 1135, 993.

実施例 274 N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物274)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する2, 6-ジクロロ-4-ピリジルイソシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 56%

融点: 267-270 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.61(1H, brs), 7.44(2H, s), 7.28(1H, s),

7.09(1H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 467(M⁺+5), 465(M⁺+3), 463(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1682, 1578, 1504, 1477, 1431, 1248, 1215, 1163, 1099,

991, 845.

実施例 275 N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物275)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリルアミンを用いること以外は実施例119と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 40%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.83(1H, s), 8.62(1H, s), 8.01(1H, s), 7.27(1H, br),

7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 5.06(2H, d, J=4.0Hz), 4.07(3H, s), 4.03-3.97(8H, m), 4.01(3H, s).

実施例 276 N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物276)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリルアミンを用いること以外は実施例185と同様の方法によ

り目的化合物を得た。

収率: 76%

融点: 182-183 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.76 (1H, d, J=1.7Hz), 8.67 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=1.7Hz), 7.60 (1H, br), 7.27 (1H, s), 7.14 (1H, s), 5.10 (2H, d, J=2.6Hz), 4.27-4.18 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.98-3.89 (4H, m).

FAB-Mass: 529 (M⁺ +3), 527 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1506, 1475, 1448, 1429, 1354, 1329, 1234, 1209, 1134, 1122, 1095, 1061, 993.

実施例 277 N-(2, 6-ジヒドロキシ-4-ピリミジニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 277)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する 2, 6-ジヒドロキシ-4-ピリミジニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 40%

融点: 283-285 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.25 (1H, br), 10.85 (1H, br), 8.65 (1H, brs), 8.54 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.23 (1H, s), 4.11 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.83 (4H, m).

FAB-Mass: 444 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1682, 1504, 1483, 1433, 1346, 1207, 991.

実施例 278 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-メチル-2-ピラジニルメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 278)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する 3-メチル-2-ピラジニルメチルアミンを用いること以外は実施例 263 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 59%

融点: 202-204 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.68(1H, s), 8.52(1H, s), 8.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 5.65(1H, brt, J=4.9Hz), 4.58(2H, d, J=4.9Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.69(8H, m), 2.57(3H, s).

FAB-Mass: 424(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1648, 1504, 1450, 1423, 1243, 1205, 993.

実施例 279 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物279)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリルイソシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 73%

融点: 147-148 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.66(1H, s), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.47(1H, d, J=5.6Hz), 5.40(1H, m), 4.51(1H, m), 4.31(1H, m), 4.17-4.09(4H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88-3.80(4H, m), 3.13(1H, m), 2.17(1H, m).

FAB-Mass: 418(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1774, 1578, 1508, 1481, 1427, 1348, 1211, 1140, 1020, 991, 941.

実施例 280 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(1-ピロリル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物280)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-(1-ピロリル)安息香酸を用いること以外は実施例164と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 98%

融点: 224-226 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.70(1H, s), 7.44(2H, d, J=8.9Hz), 7.33(2H, d, J=8.9Hz), 7.26(1H, s), 7.12(1H, s), 7.04(2H, d, J=2.2Hz), 6.59(1H, brs), 6.33(2H, d, J=2.2Hz), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 459 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1656, 1523, 1427, 1328, 1309, 1232, 1205, 991, 846, 723.

実施例 281 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(1, 2, 3-チアジアゾリル)]フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 281)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-[5-(1, 2, 3-チアジアゾリル)ベンジルアミンを用いること以外は実施例 154 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

融点: 225-226 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.58 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.38 (1H, br), 8.09 (2H, d, J=7.9Hz), 7.49 (2H, d, J=7.9Hz), 7.24 (1H, s), 7.23 (1H, s), 4.89 (2H, br), 4.08-3.99 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.88-3.81 (4H, m).

FAB-Mass: 508 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1508, 1479, 1456, 1427, 1363, 1346, 1238, 1132, 991.

実施例 282 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ピコリル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 282)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-ピコリルアニリンを用いること以外は実施例 154 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 67%

融点: 198-200 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 8.50 (2H, d, J=4.6Hz), 7.49 (1H, brs), 7.27 (1H, s), 7.19-7.09 (7H, m), 4.13-4.08 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.95 (2H, s), 3.87-3.83 (4H, m).

FAB-Mass: 501 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1502, 1475, 1419, 1344, 1230, 1209, 991.

実施例 283 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(1

－ピロリル)－5－ピリジル]－1－ピペラジンカルボキサミド(化合物283)

ニコチン酸クロリドの代わりに2－(1－ピロリル)ピリジン－5－カルボン酸クロリドを用いること以外は実施例265と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 60%

融点: 252-254 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.71(1H, s), 8.27(1H, d, J=2.5Hz), 8.06(1H, dd, J=8.9Hz, 2.5Hz), 7.45(2H, d, J=2.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.9Hz), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.51(1H, brs), 6.35(2H, d, J=2.2Hz), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 460(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1646, 1540, 1502, 1429, 1245, 1234, 1211, 993.

実施例284 4－(6, 7－ジメトキシ－4－キナゾリニル)－N－(4－チオシアナートフェニル)－1－ピペラジンチオカルボキサミド(化合物284)

4－イソプロビルベンジルアミンの代わりに対応する4－チオシアナートアミニンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 58%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 4.26-4.11(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 467(M⁺ +1)

実施例285および286においては実施例1の6, 7－ジメトキシ－4－ピペラジニルキナゾリンの代わりに4－(1－ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例285 N－ベンジル－4－(4－キナゾリニル)－1－ピペラジンチオカルボキサミド(化合物285)

収率: 52%

融点: 68-70 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.64(1H, s), 7.90-7.83(2H, m), 7.74(1H, m), 7.47(1H, m), 7.34-7.21(5H, m), 6.70(1H, brt, J=5.3Hz), 4.90(2H, d, J=5.3Hz), 4.11-4.08(4H, m), 3.94-3.91(4H, m).

FAB-Mass: 364(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1568, 1539, 1500, 1444, 1402, 1348, 1012, 939, 773, 698.

実施例 286 N-(3-ピコリル)-4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 286)

収率: 61%

融点: 193-194 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 8.43-8.39(2H, m), 7.91-7.83(2H, m), 7.78-7.71(2H, m), 7.48(1H, ddd, J=7.9Hz, 7.3Hz, 0.7Hz), 7.29-7.21(2H, m), 4.93(2H, d, J=5.3Hz), 4.18-4.14(4H, m), 3.97-3.93(4H, m).

FAB-Mass: 365(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1568, 1537, 1495, 1400, 1346, 1325, 1236, 1005, 775.

以下の実施例 287 および 288においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに5-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 287 4-(5-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 287)

収率: 80%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.63(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(1H, dd, J=8.3Hz, 6.9Hz), 7.36-7.23(6H, m), 7.03(1H, m), 6.95-6.88(4H, m), 3.72-3.53(6H, m), 3.42-3.38(2H, m), 2.73(3H, s).

FAB-Mass: 440 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1541, 1508, 1489, 1419, 1250, 1217, 997.

実施例 288 N-ベンジル-4-(5-メチル-4-キナゾリニル)-1-ビペラジンチオカルボキサミド (化合物 288)

収率: 84%

融点: 165-167 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (1H, s), 7.69-7.58 (2H, m), 7.31-7.19 (6H, m), 6.60 (1H, brt, J=5.0Hz), 4.87 (2H, d, J=5.0Hz), 3.98-3.94 (4H, m), 3.70-3.61 (2H, br), 3.48 (2H, br), 2.72 (3H, s).

FAB-Mass: 378 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1541, 1491, 1439, 1414, 1341, 1236, 1009, 818, 700.

以下の実施例 289～291においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-ビペラジニルキナゾリンの代わりに 5-クロロ-4-(1-ビペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的的化合物を得た。

実施例 289 4-(5-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ビペラジンカルボキサミド (化合物 289)

収率: 33%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=7.3Hz), 7.64 (1H, dd, J=7.9Hz, 7.3Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.9Hz, 1.3Hz), 7.33-7.27 (4H, m), 7.06 (1H, m), 6.98-6.95 (4H, m), 6.62 (1H, brs), 3.82-3.54 (8H, m).

FAB-Mass: 462 ($M^+ + 3$), 460 ($M^+ + 1$)

実施例 290 N-ベンジル-4-(5-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ビペラジンチオカルボキサミド (化合物 290)

収率: 90%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.3Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz), 7.49 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.3Hz), 7.33-7.24 (5H, m), 6.34 (1H,

brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.88(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.01(4H, m), 3.81(2H, br), 3.74-3.72(2H, br).

FAB-Mass: 400($M^+ +3$), 398($M^+ +1$)

実施例 291 4-(5-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩(化合物291)

収率: 30%

融点: 150-152 °C (塩酸塩)

$^1\text{H-NMR}$ (フリービー, CDCl_3) δ (ppm): 8.61(1H, s), 8.47(1H, dd, $J=4.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 8.41(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 2.3\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.9\text{Hz}$), 6.66(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.93(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.06(4H, m), 3.86-3.72(2H, br), 3.70-3.57(2H, br).

FAB-Mass: 401($M^+ +3$), 399($M^+ +1$)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1605, 1539, 1414, 1389, 1360, 1327, 1279, 683.

以下の実施例292~295においては実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 292 4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物292)

収率: 85%

融点: 244-246 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.36-7.23(3H, m), 7.04(1H, m), 6.96-6.92(4H, m), 3.77-3.75(8H, m), 2.51(3H, s).

FAB-Mass: 440($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1605, 1580, 1508, 1489, 1263, 1234, 833, 750, 694.

実施例 293 4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物293)

収率: 52%

融点: 126-129 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.13(2H, d, J=9.2Hz), 7.87(1H, s), 7.81(1H, d, J=7.6Hz), 7.62(1H, d, J=7.6Hz), 7.60(2H, d, J=9.2Hz), 3.82(8H, m), 2.53(3H, s).

FAB-Mass: 393(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1672, 1558, 1512, 1500, 1479, 1419, 1335, 1304, 1261.

実施例 294 N-ベンジル-4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物294)

収率: 46%

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.80-7.49(4H, m), 7.38-7.21(5H, m), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.13(4H, m), 3.94-3.90(4H, m), 2.52(3H, s).

実施例 295 4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物295)

収率: 71%

融点: 128-129 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.51-8.49(2H, m), 7.82-7.76(2H, m), 7.66(1H, d, J=1.7Hz), 7.59(1H, dd, J=8.6Hz, 1.7Hz), 7.28(1H, m), 6.46(1H, brt, J=5.3Hz), 4.96(2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.96-3.92(4H, m), 2.52(3H, s).

FAB-Mass: 379(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1539, 1512, 1479, 1446, 1431, 1406, 1387, 1356, 1331.

以下の実施例296~299においては実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-

(1-ピペラジニル) キナゾリンの代わりに 6-フルオロ-4-(1-ピペラジニル) キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 296 4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 296)

収率: 39%

融点: 139-140 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (1H, s), 7.95 (1H, m), 7.59-7.51 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 6.34 (1H, brs), 3.86-3.82 (4H, m), 3.77-3.73 (4H, m), 2.88 (1H, m), 1.23 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 394 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1538, 1506, 1419, 1247, 1238, 995, 908, 838, 829.

実施例 297 4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 297)

収率: 42%

融点: 186-187 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (1H, s), 7.97 (1H, m), 7.59-7.51 (2H, m), 7.37-7.26 (4H, m), 7.10 (1H, m), 7.00-6.96 (4H, m), 6.43 (1H, brs), 3.86-3.82 (4H, m), 3.77-3.73 (4H, m).

FAB-Mass: 444 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1589, 1571, 1542, 1506, 1415, 1230, 995, 908, 837.

実施例 298 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 298)

収率: 25%

融点: 184-185 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.77(1H, s), 7.95(1H, m), 7.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.60-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.9Hz), 6.69(1H, brs), 3.87-3.84(4H, m), 3.80-3.77(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 394(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1648, 1645, 1544, 1513, 1419, 1355, 1242, 993, 838.

実施例 299 4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物299)

収率: 36%

融点: 170-172 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.72(1H, s), 8.59(1H, d, J=1.6Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9Hz, 1.6Hz), 7.95(1H, m), 7.77(1H, ddd, J=7.2Hz, 1.6Hz, 1.6Hz), 7.57(1H, m), 7.52(1H, m), 7.30(1H, m), 5.86(1H, brt, J=4.9Hz) 4.97(2H, d, J=4.9Hz), 4.14-4.11(4H, m), 3.98-3.94(4H, m).

FAB-Mass: 383(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1556, 1508, 1405, 1257, 1213, 1018, 910, 835, 711.

以下の実施例300～302においては実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 300 4-(6-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物300)

収率: 29%

融点: 192-193 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.76(1H, s), 7.90-7.87(2H, m), 7.70(1H, dd, J=9.2Hz, 2.3Hz), 7.28(2H, d, J=9.0Hz), 7.17(2H, d, J=9.0Hz), 6.35(1H, brs), 3.89-3.86(4H, m), 3.78-3.73(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 412(M⁺ +3), 410(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1594, 1535, 1502, 1419, 1245, 991, 835.

実施例 301 4-(6-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物301)

収率: 35%

融点: 116-120 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.89(1H, s), 7.90(1H, d, J=1.3Hz), 7.85(1H, dd, J=8.1Hz, 1.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.28(4H, m), 7.10(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.36(1H, brs), 3.93-3.89(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).
FAB-Mass: 462(M⁺+3), 460(M⁺+1)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1648, 1539, 1506, 1488, 1417, 1224, 993, 946.

実施例 302 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物302)

収率: 18%

融点: 207-208 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.77(1H, s), 7.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.92-7.82(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.9Hz), 7.45(1H, m), 6.64(1H, brs), 3.96-3.92(4H, m), 3.82-3.78(4H, m) 2.59(3H, s).

FAB-Mass: 412(M⁺+3), 410(M⁺+1)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1677, 1668, 1527, 1495, 1270, 1234, 1172, 993, 950, 839, 777.

実施例 303 4-(6-プロモ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物303)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-プロモ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 29%

融点: 169-170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.77(1H, s), 8.05(1H, d, J=1.0Hz), 7.87-7.79(2H, m), 7.37-7.28(4H, m), 7.08(1H, m), 7.02-6.96(4H, m), 6.44(1H, brs), 3.90-3.85(4H,

m), 3.79-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 506(M⁺+3), 504(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1531, 1504, 1489, 1416, 1227, 833.

以下の実施例304～306においては実施例1の6, 7ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-ヨード-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例304 4-(6-ヨード-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物304)

収率: 14%

融点: 211-212°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.76(1H, s), 8.26(1H, d, J=1.8Hz), 8.00(1H, dd, J=8.9Hz, 1.8Hz), 7.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 6.36(1H, brs), 3.90-3.86(4H, m), 3.76-3.72(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 502(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1594, 1556, 1531, 1496, 1417, 1245, 991, 831.

実施例305 4-(6-ヨード-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物305)

収率: 43%

融点: 184-185 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.76(1H, s), 8.27(1H, d, J=2.0Hz), 8.00(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.36-7.28(4H, m), 7.08(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.40(1H, brs), 3.91-3.87(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 552(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1540, 1508, 1488, 1413, 1226, 1012, 993, 840.

実施例306 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6-ヨード-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物306)

収率: 7%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.78(1H, s), 8.27(1H, d, J=1.6Hz), 8.01(1H, dd, J=8.9Hz, 1.6Hz), 7.93(2H, d, J=8.5Hz), 7.67(1H, d, J=8.9Hz), 7.50(2H, d, J=8.5Hz), 6.68(1H, brs), 3.92-3.88(4H, m), 3.80-3.76(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 502(M⁺ +1)

以下の実施例307～310においては実施例1の6-, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-メトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例307 4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物307)

収率: 100%

融点: 139-140 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.70(1H, s), 7.86(1H, d, J=8.9Hz), 7.43(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.35-7.25(4H, m), 7.14(1H, d, J=2.3Hz), 7.07-7.01(2H, m), 6.96-6.93(4H, m), 3.90(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 456(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1637, 1539, 1508, 1489, 1417, 1227, 843.

実施例308 4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物308)

収率: 76%

融点: 228-229 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.68(1H, s), 8.12(2H, d, J=9.2Hz), 7.89(1H, brs), 7.85(1H, d, J=8.9Hz), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.44(1H, dd, J=8.9Hz, 2.6Hz), 7.15(1H, d, J=2.6Hz), 3.92(3H, s), 3.80-3.79(8H, m).

FAB-Mass: 409(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1651, 1541, 1502, 1475, 1417, 1325, 1240, 1109, 985,

841.

実施例 309 N-ベンジル-4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物309)

収率: 79%

融点: 68-70 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.59(1H, s), 7.82(1H, d, J=9.2Hz), 7.43(1H, dd, J=9.2Hz, 2.3Hz), 7.35-7.24(5H, m), 7.15(1H, d, J=2.3Hz), 6.68(1H, brt, J=4.6Hz), 4.91(2H, d, J=4.6Hz), 4.10-4.09(4H, m), 3.91(3H, s), 3.89-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 394(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1541, 1508, 1448, 1335, 1228.

実施例 310 4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物310)

収率: 81%

融点: 139-140 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.59(1H, s), 8.42-8.40(2H, m), 7.80-7.75(2H, m), 7.41(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.34(1H, br), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 4.9Hz), 7.14(1H, d, J=2.3Hz), 4.94(2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.14(4H, m), 3.90(3H, s), 3.90-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 395(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1549, 1502, 1425, 1406, 1257, 1227, 1016, 943, 849, 714.

実施例 311 4-(6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物311)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 98%

融点: 170-171 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.89 (1H, brs), 8.77 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=8.9Hz), 8.29 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8.9Hz), 7.47-7.44 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.06 (1H, m), 6.97-6.94 (4H, m), 4.14-4.11 (4H, m), 4.09-4.06 (4H, m).

FAB-Mass: 471 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1581, 1506, 1416, 1356, 1325, 1225, 847, 748.

以下の実施例 312～315においては実施例 1の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 312 4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 312)

収率: 93%

融点: 184-185 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.72 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H, s), 7.37-7.26 (5H, m), 7.06 (1H, m), 6.99-6.93 (4H, m), 6.86 (1H, brs), 3.84-3.81 (4H, m), 3.75-3.68 (4H, m), 2.53 (3H, s).

FAB-Mass: 440 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1525, 1508, 1489, 1421, 1227.

実施例 313 4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 313)

収率: 65%

融点: 251-254 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 8.06 (2H, d, J=9.2Hz), 7.74 (1H, d, J=9.3Hz), 7.62 (1H, d, J=1.3Hz), 7.57 (2H, d, J=9.2Hz), 7.29 (1H, dd, J=9.3Hz, 1.3Hz), 3.78 (8H, m), 2.48 (3H, s).

FAB-Mass: 393 (M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1680, 1597, 1551, 1498, 1450, 1416, 1390, 1331, 1304, 1234, 1198, 1111, 993, 752.

実施例 3 1 4 N-ペンジル-4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物314)

収率: 78%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.81(1H, m), 7.65(1H, m), 7.39-7.26(6H, m), 6.87(1H, br), 4.96(2H, d, J=4.0Hz), 4.15-4.13(4H, m), 3.95(4H, m), 2.55(3H, s).

FAB-Mass: 378(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1566, 1541, 1495, 1448, 1414, 1338, 1219, 1012, 694.

実施例 3 1 5 4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩(化合物315)

収率: 87%

融点: 180-183 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリービー, CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 8.47-8.45(2H, m), 7.81-7.76(2H, m), 7.64(1H, s), 7.32-7.23(2H, m), 6.82(1H, brt, J=5.3Hz), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.97-3.93(4H, m), 2.52(3H, s).

FAB-Mass: 379(M⁺ +1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1525, 1473, 1444, 1419, 1396, 1360, 1323.

以下の実施例316および317においては実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 1 6 4-(7-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物316)

収率: 13%

FAB-Mass: 462(M⁺ +3), 460(M⁺ +1)

実施例 3 1 7 N-ベンジル-4-(7-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 3 1 7)

収率: 79%

融点: 70-71 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.88(1H, d, J=2.0Hz), 7.83(1H, d, J=8.9Hz), 7.41(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.36-7.29(5H, m), 5.84(1H, brt, J=4.9Hz), 4.89(2H, d, J=4.9Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.00-3.96(4H, m).

FAB-Mass: 400(M⁺ +3), 398(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1562, 1537, 1495, 1454, 1439, 1335.

以下の実施例 3 1 8～3 2 0においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-イソプロポキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 1 8 4-(7-イソプロポキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 3 1 8)

収率: 23%

融点: 181-182 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 7.37-7.27(5H, m), 7.19(1H, dd, J=8.9Hz, 2.6Hz), 7.11-6.94(5H, m), 6.71(1H, brs), 5.60(1H, m), 3.77-3.70(4H, m), 3.48-3.45(4H, m), 1.46(6H, d, J=6.3Hz).

FAB-Mass: 484(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1660, 1614, 1572, 1531, 1508, 1491, 1429, 1219, 1113, 837, 750, 689.

実施例 3 1 9 4-(7-イソプロポキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-二トロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 3 1 9)

収率: 23%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.15 (2H, d, J=8.9Hz), 8.03 (1H, d, J=8.9Hz), 7.70 (2H, d, J=8.9Hz), 7.35-7.13 (3H, m), 5.60 (1H, m), 4.05 (4H, m), 3.80-3.78 (4H, m), 1.46 (6H, d, J=6.3Hz).

FAB-Mass: 437 (M⁺ +1)

実施例 320 N-ベンジル-4-(7-イソプロポキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 320)

収率: 24%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9.2Hz), 7.37-7.29 (5H, m), 7.10 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.3Hz), 6.98 (1H, d, J=2.3Hz), 6.26 (1H, brt, J=5.0Hz), 5.57 (1H, m), 4.89 (2H, d, J=5.0Hz), 4.70-4.06 (4H, m), 3.54-3.51 (4H, m), 1.45 (6H, d, J=6.3Hz).

FAB-Mass: 422 (M⁺ +1)

実施例 321 4-(7-アミノ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 321)

実施例 322 で得られた 4-(7-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 455.6mg (0.97mmol) のエタノール 10ml 溶液に、10% パラジウム-炭素 100mg のエタノール 5ml および水 2ml の懸濁液を加え、水素気流下、室温で 4 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 45%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.55 (1H, brs), 7.35-7.29 (4H, m), 7.07-6.97 (7H, m), 6.35 (2H, brs), 3.84-3.82 (4H, m), 3.75-3.73 (4H, m).

実施例 322 4-(7-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 322)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル) キナゾリンの代わりに 7-ニトロ-4-(1-ピペラジニル) キナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と

同様の方法により目的化合物を得た。

収率： 24%

融点： 146-148 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.82(1H, s), 8.73(1H, d, J=2.3Hz), 8.21(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 8.04(1H, d, J=8.9Hz), 7.35-7.27(4H, m), 7.06(1H, m), 6.98-6.94(4H, m), 6.80(1H, brs), 3.95-3.92(4H, m), 3.78-3.74(4H, m).

FAB-Mass: 471(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1635, 1587, 1541, 1529, 1508, 1489, 1417, 1346, 1227, 996, 808, 743.

実施例 323 4-(7-メトキシカルボニル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物323）

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-メトキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率： 32%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.78(1H, s), 8.57(1H, d, J=1.7Hz), 8.06(1H, dd, J=8.6Hz, 1.7Hz), 7.93(1H, d, J=8.6Hz), 7.36-7.25(4H, m), 7.06(1H, m), 7.02-6.93(5H, m), 3.99(3H, s), 3.90-3.86(4H, m), 3.77-3.74(4H, m).

FAB-Mass: 484(M⁺ +1)

実施例 324 4-(7-カルボキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物324）

実施例323で得られた4-(7-メトキシカルボニル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

1.50g(3.11mmol)のメタノール20ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、50°Cで3.5時間加熱攪拌した。濃塩酸で酸性にした後、析出した結晶を濾取し、エタノール次いでクロロホルムで洗浄し、メタノールから再結晶することで、標記化合物を無色結晶として得た。

収率： 37%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.93(1H, s), 8.71(1H, brs), 8.37-8.34(2H, m), 8.11(1H, d, J=8.9Hz), 7.52-7.49(2H, m), 7.39-7.33(2H, m), 7.09(1H, m), 6.97-6.94(4H, m), 4.24(4H, m), 3.77-3.76(4H, m).

FAB-Mass: 470(M⁺ +1)

実施例 325 N-(4-アセチルフェニル)-4-(8-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物325)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに8-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は実施例87と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 23%

融点: 208-209 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.89(1H, s), 7.93(2H, d, J=8.9Hz), 7.91-7.82(2H, m), 7.50(2H, d, J=8.9Hz), 7.45(1H, m), 6.66(1H, brs), 3.94-3.90(4H, m), 3.80-3.76(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 412(M⁺ +3), 410(M⁺ +1)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1677, 1668, 1596, 1527, 1494, 1270, 1234, 1172, 993, 950, 838, 777.

以下の実施例326～328においては実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに8-メトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 326 N-(4-イソプロピルフェニル)-4-(8-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物326)

収率: 6%

融点: 102-104 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.82(1H, s), 7.48-7.39(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.12(1H, m), 6.35(1H, brs), 4.07(3H, s), 3.86-3.83(4H, m), 3.74-3.72(4H, m), 2.87(1H, m), 1.23(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 405 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1635, 1498, 1454, 1417, 1241, 1024, 991, 958, 827, 760.

実施例 327 4-(8-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物327)

収率: 21%

融点: 108-109 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.82(1H, s), 7.49-7.39(2H, m), 7.36-7.25(4H, m), 7.16-7.05(2H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.43(1H, brs), 4.07(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 3.76-3.72(4H, m).

FAB-Mass: 456 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1538, 1498, 1415, 1224, 1024, 991, 754.

実施例 328 N-(4-アセチルフェニル)-4-(8-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物328)

収率: 6%

融点: 239-240 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.82(1H, s), 7.93(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 7.45-7.23(2H, m), 7.15(1H, dd, J=6.3Hz, 2.6Hz), 6.70(1H, brs), 4.07(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 3.79-3.75(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 405 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1675, 1662, 1527, 1490, 1419, 1386, 1272, 1226, 1172, 995, 950, 775.

実施例 329 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物205)

参考例7で得られた4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステル446.7mg(1.27mmol)のジクロロメタン3ml溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸3mlを加え、同温度で4時間攪拌した。溶媒留去後、トルエンで2回共沸し、残渣をジメチルホルムアミド10mlに溶解さ

せ、トリエチルアミン 0.89ml(6.39mmol)および4-フェノキシフェニルイソシアネート 0.27ml(1.28mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 98%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 8.74(1H, s), 7.71-7.62(2H, m), 7.36-7.26(4H, m), 7.05(1H, m), 6.98-6.94(4H, m), 6.69(1H, brs), 3.83-3.72(8H, m).

FAB-Mass: 462(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1633, 1578, 1508, 1489, 1423, 1227.

以下の実施例330および331においては4-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例330 N-ベンジル-4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物330)

収率: 94%

融点: 119-120 °C

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.70-7.61(2H, m), 7.36-7.29(5H, m), 5.90(1H, brt, J=4.9Hz), 4.89(2H, d, J=4.9Hz), 4.12-4.06(4H, m), 3.95-3.92(4H, m).

FAB-Mass: 400(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1578, 1539, 1514, 1481, 1446, 1381, 1335, 698.

実施例331 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-N-(3-ビコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物331)

収率: 93%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.62(1H, s), 8.55(1H, s), 8.45(1H, d, J=4.6Hz), 8.36(1H, br), 8.12(1H, dd, J=11.6Hz, 8.9Hz), 7.83(1H, dd, J=11.6Hz, 7.9Hz),

7.74(1H, d, J=7.9Hz), 7.35(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz), 4.82(2H, d, J=2.6Hz), 4.06-4.05(4H, m), 3.96-3.95(4H, m).

FAB-Mass: 401(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1581, 1514, 1481, 1446, 1327.

実施例 332 4-(7-エトキシ-6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物332)
6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-エトキシ-6-フルオロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 72%

融点: 197-198 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.73(1H, d, J=12.9Hz), 7.37-7.25(5H, m), 7.05(1H, m), 6.98-6.93(4H, m), 6.87(1H, brs), 4.60(2H, q, J=7.3Hz), 3.73-3.69(4H, m), 3.30-3.26(4H, m), 1.50(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 488(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1649, 1533, 1500, 1431, 1417, 1379, 1356, 1221, 1003, 868, 744.

以下の実施例333および334においては実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 333 4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物333)

収率: 31%

融点: 188-189 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.71(1H, s), 7.36-7.28(4H, m), 7.10-7.04(2H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.46(1H, brs), 3.95(3H, s), 3.77-3.76(8H, m),

2.40(3H, s).

FAB-Mass: 470(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1632, 1537, 1506, 1489, 1417, 1225, 997.

実施例 3 3 4 N-(4-シアノフェニル)-4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 3 4)

収率: 51%

融点: 242-243 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.70(1H, s), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.54(2H, d, J=9.2Hz), 7.07(1H, brs), 7.04(1H, s), 3.94(3H, s), 3.78(8H, m), 2.41(3H, s).

FAB-Mass: 403(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2227, 1666, 1595, 1525, 1417, 1385, 1319, 1238, 995, 837.

以下の実施例3 3 5～3 3 8においては実施例3 2 9の4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例8で得られる4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート、あるいはその代わりに対応するイソシアネートもししくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例3 2 9と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 3 5 4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物3 3 5)

収率: 100%

融点: 174-175 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.36-7.24(5H, m), 7.10(1H, s), 7.06(1H, m), 6.98-6.94(4H, m), 6.80(1H, brs), 4.25(2H, q, J=6.9Hz), 3.98(3H, s), 3.74(8H, m), 1.56(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 500(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1630, 1541, 1508, 1491, 1421, 1232.

実施例 336 N-(4-プロモフェニル)-4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物336)

収率: 100%

融点: 210-212 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.40(2H, d, J=8.9Hz), 7.29(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(1H, s), 7.09(1H, s), 6.79(1H, brs), 4.25(2H, q, J=6.9Hz), 3.98(3H, s), 3.73(8H, m), 1.55(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 488(M⁺+3), 486(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1524, 1500, 1450, 1425, 1400, 1230, 1206.

実施例 337 N-ベンジル-4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物337)

収率: 97%

融点: 168-169 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.36-7.28(5H, m), 7.21(1H, s), 7.10(1H, s), 6.07(1H, brt, J=4.6Hz), 4.90(2H, d, J=4.6Hz), 4.23(2H, q, J=6.9Hz), 4.12-4.06(4H, m), 3.97(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 1.55(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 438(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1537, 1506, 1450, 1335, 1236, 1211, 1011, 937, 870.

実施例 338 4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物338)

収率: 100%

融点: 169-170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60(1H, s), 8.47-8.44(2H, m), 7.78(1H, m), 7.27(1H, dd, J=7.9Hz, 4.9Hz), 7.20(1H, s), 7.09(1H, s), 6.81(1H, br), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.23(2H, q, J=6.9Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.97(3H, s), 3.95-3.82(4H, m), 1.55(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 439 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1539, 1506, 1487, 1463, 1435, 1400, 1336, 1244, 1211, 1189, 1009, 945, 860.

実施例 339 4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物339)

4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例9で得られる4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 157-160 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.38-7.23(6H, m), 7.09(1H, s), 7.02(1H, m), 6.96-6.93(4H, m), 4.75(1H, m), 3.95(3H, s), 3.73-3.72(8H, m), 1.47(6H, d, J=6.3Hz).

FAB-Mass: 514 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1630, 1541, 1508, 1489, 1421, 1230, 1201, 1109, 941.

実施例 340 N-ベンジル-4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物340)

実施例125の6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するベンジルイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 37%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60(1H, s), 7.63(1H, s), 7.35-7.26(5H, m), 7.02(1H, s), 6.19(1H, brt, J=4.9Hz), 4.90(2H, d, J=4.9Hz), 4.10-4.02(4H, m), 3.92(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 2.38(3H, s).

以下の実施例 341 および 342においては実施例 329 の 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例 9 で得られる 4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 341 N-ベンジル-4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 341）

収率： 84%

融点： 174-175 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.60 (1H, s), 7.34-7.23 (6H, m), 7.12 (1H, s), 5.81 (1H, br), 4.90 (2H, d, J=5.0Hz), 4.74 (1H, m), 4.08-4.04 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.84-3.80 (4H, m), 1.45 (6H, d, J=5.9Hz).

FAB-Mass: 452 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1576, 1543, 1504, 1481, 1456, 1429, 1379, 1340, 1240, 1203, 1109, 941, 876, 854.

実施例 342 4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 342）

収率： 61%

融点： 205-206 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.59 (1H, s), 8.45 (1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 8.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.20 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.03 (1H, br, J=5.3Hz), 4.95 (2H, d, J=5.3Hz), 4.75 (1H, m), 4.17-4.13 (4H, m), 3.95 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m), 1.47 (6H, d, J=5.9Hz).

FAB-Mass: 453 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1576, 1545, 1504, 1483, 1458, 1431, 1410, 1342, 1242, 1207, 1107, 939.

実施例 343 4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物219)

実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応する3-ピコリルイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 36%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.60(1H, s), 8.46(2H, m), 7.78(1H, m), 7.63(1H, s), 7.26(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.03(1H, s), 7.02(1H, br), 4.96(2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.12(4H, m), 3.92(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 2.38(3H, s).

実施例 344 4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物344)

(1) 参考例8(6)で得られた4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステル162.0mg(0.36mmol)のエタノール10ml懸濁液に、10%パラジウム-炭素100mgの水5ml懸濁液を加え、水素気流下、室温で7.5時間攪拌した。触媒をセライトで濾別した後、溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン5mlに溶解させ、冰冷下でトリフルオロ酢酸5mlを加え、同温度で2時間攪拌した。溶媒留去後、トルエンで2回共沸させ、ジクロロメタン5mlに溶解させ、イミダゾール122.5mg(1.80mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド108.5mg(0.72mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。更にtert-ブチルジメチルシリルクロリド500.0mg(3.32mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をジメチルホルムアミド5mlに溶解させ、4-ニトロフェニルイソシアネート88.6mg(0.54mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、4-(7-tert-ブチルジメチルシリロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド45.6mg(24%)を得た。

(2)(1)で得られた化合物 22.8mg(0.04mmol)の THF 5ml 溶液に、氷冷下で 1mol/l のテトラブチルアンモニウム フルオリドの THF 溶液 0.04ml(0.04mmol)を加え、同温度で 10 分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することで標記化合物を得た。

収率: 80%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.03 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.14 (2H, d, J=9.2Hz), 8.06 (2H, d, J=9.2Hz), 7.50 (1H, s), 7.08 (1H, s), 4.00 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.73-3.72 (4H, m).

FAB-Mass: 425 (M⁺ +1)

実施例 345 4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 345)

4-(6, 7-ジフフオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 8 (6) で得られる 4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 83%

融点: 220-221 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.50-7.46 (2H, m), 7.42-7.26 (8H, m), 7.11 (1H, s), 7.04 (1H, m), 6.98-6.95 (4H, m), 6.77 (1H, brs), 5.27 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.72 (8H, m).

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1504, 1489, 1416, 1250, 1000.

以下の実施例 346~349においては実施例 329の 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 10 で得られる 4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノ

キシフェニルイソシアネート（実施例 346 ではそのまま用いる）の代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 346 4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物 346）

収率：100%

融点：213-214 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.69(1H, s), 7.37-7.27(4H, m), 7.26(1H, s), 7.12(1H, s), 7.07(1H, m), 7.01-6.95(4H, m), 6.55(1H, brs), 4.19(2H, q, J=6.9Hz), 4.02(3H, s), 3.74(8H, m), 1.57(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 500(M⁺+1)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1635, 1541, 1508, 1489, 1473, 1446, 1423, 1394, 1248, 1219, 1201, 997, 858, 750.

実施例 347 N-(4-シアノフェニル)-4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物 347）

収率：95%

融点：178-179 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.68(1H, s), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.54(2H, d, J=9.2Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 7.05(1H, brs), 4.19(2H, q, J=6.9Hz), 4.02(3H, s), 3.76(8H, m), 1.56(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 433(M⁺+1)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 2220, 1660, 1593, 1504, 1471, 1434, 1317, 1244, 1207, 997.

実施例 348 N-ベンジル-4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 348）

収率：86%

融点：170-171 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.64(1H, s), 7.46-7.29(5H, m), 7.25(1H, s), 7.11(1H,

s), 5.76(1H, brt, J=4.6Hz), 4.91(2H, d, J=4.6Hz), 4.17(2H, q, J=6.9Hz), 4.11-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 1.56(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 438(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1547, 1504, 1475, 1456, 1425, 1392, 1351, 1242, 1209, 1142, 1026, 935, 849.

実施例 349 4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 349）

収率: 80%

融点: 208-209 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 8.53-8.51(2H, m), 7.78(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.29(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.24(1H, s), 7.11(1H, s), 6.32(1H, brt, J=5.3Hz), 4.97(2H, d, J=5.3Hz), 4.19(2H, q, J=6.9Hz), 4.14-4.11(4H, m), 4.01(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 1.56(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 439(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1558, 1506, 1473, 1427, 1396, 1332, 1240, 1209, 1198, 997, 872, 717.

以下の実施例 350 および 351においては実施例 329 の 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例 11 で得られる 4-(6-メシリオキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート（実施例 350 ではそのまま用いる）の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 350 4-(6-メシリオキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物 350）

収率: 100%

融点: 228-229 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.70 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.36-7.27 (5H, m), 7.07 (1H, m), 6.99-6.96 (4H, m), 6.54 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 3.87-3.85 (4H, m), 3.76-3.74 (4H, m), 3.25 (3H, s).

FAB-Mass: 550 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1620, 1539, 1506, 1487, 1417, 1350, 1223, 1167, 993, 876.

実施例 351 N-ベンジル-4-(6-メシリオキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 351)

収率: 97%

融点: 76-80 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.65 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.38-7.31 (5H, m), 7.27 (1H, s), 5.73 (1H, br), 4.89 (2H, d, J=4.6Hz), 4.11-4.08 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99-3.95 (4H, m), 3.23 (3H, s).

FAB-Mass: 488 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1506, 1475, 1365, 1350, 1161.

以下の実施例 352～354においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-ジエトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 352 N-(4-シアノフェニル)-4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 352)

収率: 94%

融点: 186-187 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.65 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 7.59 (2H, d, J=8.9Hz), 7.54 (2H, d, J=8.9Hz), 7.21 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.22 (2H, q, J=6.3Hz), 4.18 (2H, q, J=6.3Hz), 3.78-3.74 (4H, m), 3.73-3.70 (4H, m), 1.54 (3H, t, J=6.3Hz), 1.53 (3H, t, J=6.3Hz).

FAB-Mass: 447 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 2980, 2216, 1641, 1591, 1516, 1471, 1419, 1402, 1315, 1246, 1205, 986.

実施例 353 N-ベンジル-4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 353)

収率: 97%

融点: 134-136 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (1H, s), 7.32-7.26 (5H, m), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.34 (1H, brt, J=5.0Hz), 4.90 (2H, d, J=5.0Hz), 4.24-4.14 (4H, m), 4.11-4.07 (4H, m), 3.87-3.79 (4H, m), 1.53 (3H, t, J=6.9Hz), 1.53 (3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 452 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1573, 1506, 1475, 1344, 1242, 1205, 1012, 935, 868, 731.

実施例 354 4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 354)

収率: 92%

融点: 90-92 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.63 (1H, s), 8.58-8.54 (2H, m), 7.78 (1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 2.0Hz), 7.28 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.05 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.98 (2H, d, J=5.3Hz), 4.25 (2H, q, J=6.9Hz), 4.19 (2H, q, J=7.3Hz), 4.13-4.09 (4H, m), 3.86-3.82 (4H, m), 1.55 (3H, t, J=7.3Hz), 1.55 (3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 453 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1504, 1443, 1392, 1344, 1238, 1203, 1041, 1009, 941.

実施例 355 4-(6, 7-ジベンジルオキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 355)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-ジベンジルオキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、

実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 65%

融点: 137-138 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (1H, s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.45-7.26 (13H, m), 7.09-6.96 (6H, m), 6.73 (1H, brs), 5.34 (2H, s), 5.32 (2H, s), 3.55-3.53 (4H, m), 3.46-3.44 (4H, m).

FAB-Mass: 638 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1630, 1537, 1506, 1489, 1452, 1417, 1225, 993, 748, 694.

実施例 3 5 6 4 - (6 - アミノ - 7 - クロロ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フエノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 5 6)

実施例 3 5 7 で得られた 4 - (7 - クロロ - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フエノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド 628.8mg (1.25mmol) の酢酸 15ml 溶液に、亜鉛末 407.9mg (6.24mmol) を加え、アルゴン霧囲気下、室温で終夜攪拌した。亜鉛末をセライトで濾別し、クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン混合溶媒で洗浄、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 18%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.35-7.27 (4H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.99-6.96 (4H, m), 6.65 (1H, brs), 4.62 (2H, br), 3.73-3.72 (8H, m).

以下の実施例 3 5 7 および 3 5 8 においては実施例 3 2 9 の 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに参考例 1 2 で得られる 4 - (7 - クロロ - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルを用い、4 - フエノキシフェニルイソシアネート (実施例 3 5 7 ではそのまま用いる) の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 357 4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物357)

収率: 60%

融点: 190-191 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.78(1H, s), 8.55(1H, s), 8.06(1H, s), 7.34-7.28(4H, m), 7.06(1H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.40(1H, brs), 4.08-4.04(4H, m), 3.81-3.77(4H, m).

FAB-Mass: 505(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1637, 1608, 1564, 1527, 1506, 1489, 1419, 1352, 1325, 1225, 1028, 991, 918, 827, 748, 690.

実施例 358 N-ベンジル-4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物358)

収率: 84%

融点: 93-95 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.68(1H, s), 8.54(1H, s), 7.93(1H, s), 7.31-7.23(5H, m), 6.18(1H, brt, J=5.0Hz), 4.85(2H, d, J=5.0Hz), 4.12(8H, m).

FAB-Mass: 443(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1564, 1539, 1498, 1352.

実施例 359 4-(7-アミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物359)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-アミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 8%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.88(1H, s), 8.55(1H, s), 7.35-7.27(4H, m), 7.12(1H, s), 7.07(1H, m), 7.00-6.96(4H, m), 6.52(1H, s), 6.22(2H, brs), 4.07-4.03(4H, m), 3.81-3.77(4H, m).

FAB-Mass: 486(M⁺+1)

実施例 3 6 0 4-(6-アセトアミド-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物360)

化合物311、464.1mg(0.99mmol)のエタノール15ml溶液に、10%パラジウム-炭素100mgを加え、水素気流下、室温で4時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン15mlに溶解させ、トリエチルアミン0.70ml(5.02mmol)および無水酢酸0.19mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 20%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 8.66(1H, d, J=2.3Hz), 8.20(1H, brs), 7.84(1H, d, J=8.9Hz), 7.47(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.36-7.27(4H, m), 7.06(1H, m), 6.98-6.94(4H, m), 6.75(1H, brs), 3.86-3.84(4H, m), 3.77-3.75(4H, m), 2.24(3H, s).

FAB-Mass: 483(M⁺+1)

実施例 3 6 1 N-ベンジル-4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物361)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに参考例5(1)で得られる7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.91(1H, s), 8.50(1H, s), 7.66(1H, brt, J=4.6Hz), 7.38-7.29(5H, m), 7.01(1H, s), 5.71(1H, brt, J=4.6Hz), 4.89(2H, d, J=4.6Hz), 4.14(8H, m), 3.39(2H, dq, J=7.3Hz, 4.6Hz), 1.42(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 452(M⁺+1)

実施例 3 6 2 4-(7-アセトアミド-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物362)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-アセトアミド-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率：26%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.68(1H, s), 8.47(1H, s), 7.35-7.27(4H, m), 7.15(1H, s), 7.07(1H, m), 6.99-6.96(4H, m), 6.54(1H, brs), 6.51(1H, brs), 4.00(4H, m), 3.69(4H, m), 2.04(3H, s).

以下の実施例363～366においては実施例329の4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例13で得られる4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート（実施例363ではそのまま用いる）の代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例363 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物363）

収率：24%

融点：105-108 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.75(1H, s), 8.49(1H, s), 8.46(1H, s), 8.04-7.99(2H, m), 7.64-7.50(2H, m), 7.38-7.26(4H, m), 7.07(1H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.68(1H, brs), 4.04-4.01(4H, m), 3.83-3.79(4H, m).

FAB-Mass: 476(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1637, 1541, 1508, 1489, 1419, 1225.

実施例364 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物364）

収率：35%

融点：272-275 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.32(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.63(1H, s), 8.40(1H,

s), 8.20-8.05(2H, m), 8.14(2H, d, J=9.3Hz), 7.78(2H, d, J=9.3Hz), 7.65-7.52(2H, m), 4.02-4.00(4H, m), 3.83(4H, m).

FAB-Mass: 429(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1670, 1597, 1541, 1518, 1508, 1419, 1321, 1300, 1236, 1113, 847, 750.

実施例 3 6 5 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 3 6 5）

収率: 42%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.47(1H, s), 8.40(1H, s), 8.00-7.95(2H, m), 7.61-7.48(2H, m), 7.38-7.27(5H, m), 6.06(1H, brt, J=5.0Hz), 4.91(2H, d, J=5.0Hz), 4.17-4.11(8H, m).

FAB-Mass: 414(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1545, 1520, 1408, 1381, 1369, 1238, 1198, 1012, 748, 694.

実施例 3 6 6 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 3 6 6）

収率: 44%

融点: 107-110 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 8.45-8.41(3H, m), 8.34(1H, s), 7.97-7.93(2H, m), 7.77(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.59-7.46(2H, m), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.14(1H, br), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.20-4.17(4H, m), 4.12-4.10(4H, m).

FAB-Mass: 415(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1560, 1508, 1479, 1433, 1410, 1383, 1352, 941, 744, 716.

以下の実施例 3 6 7 ~ 3 7 1においては、実施例 1の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-メチレンジオキシ-4-

(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 367 4-(6,7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物367)

収率: 85%

融点: 206-207 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.35-7.30(4H, m), 7.27(1H, s), 7.15(1H, s), 7.06(1H, m), 6.99-6.94(4H, m), 6.68(1H, brs), 6.12(2H, s), 3.73-3.65(8H, m).

FAB-Mass: 470(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1630, 1491, 1462, 1419, 1227, 1038, 1003, 916, 872, 849, 762.

実施例 368 4-(6,7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物368)

収率: 92%

融点: 247-250 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 8.12(2H, d, J=8.9Hz), 7.84(1H, brs), 7.59(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(1H, s), 7.13(1H, s), 6.13(2H, s), 3.79-3.77(4H, m), 3.66-3.65(4H, m).

FAB-Mass: 423(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1672, 1612, 1554, 1495, 1466, 1425, 1329, 1300, 1236, 1111, 1034, 918, 849.

実施例 369 N-(4-シアノフェニル)-4-(6,7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物369)

収率: 100%

融点: 220-222 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.79(1H, brs), 7.58(2H, d, J=8.9Hz),

7.53(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(1H, s), 7.13(1H, s), 6.14(2H, s), 3.78-3.75(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 403(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2222, 1687, 1610, 1591, 1524, 1493, 1464, 1441, 1369, 1311, 1227, 1174, 1036, 916, 835.

実施例 370 N-ベンジル-4-(6, 7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物370)

収率: 99%

融点: 176-177 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60(1H, s), 7.36-7.30(5H, m), 7.20(1H, s), 7.14(1H, s), 6.12(2H, s), 5.95(1H, brt, J=4.6Hz), 4.90(2H, d, J=4.6Hz), 4.08-4.04(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 408(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1545, 1493, 1461, 1369, 1246, 1034, 918.

実施例 371 4-(6, 7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物371)

収率: 100%

融点: 167-168 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.59(1H, s), 8.48(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 8.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.78(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.28(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.19(1H, s), 7.14(1H, s), 6.70(1H, brt, J=5.3Hz), 6.13(2H, s), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.13-4.10(4H, m), 3.78-3.74(4H, m).

FAB-Mass: 409(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1545, 1491, 1470, 1432, 1394, 1333, 1267, 1038, 997, 914.

以下の実施例372～375においては実施例329の4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例14で得られる4-(6, 7-エチレンジオキシ-4-キナゾリ

ニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、4 - フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネート（実施例 372 ではそのまま用いる）もしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 372 4 - (6, 7 - エチレンジオキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド（化合物 372）

収率： 91%

融点： 227-228 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.62 (1H, s), 7.37-7.25 (6H, m), 7.05 (1H, m), 6.99-6.94 (5H, m), 4.38-4.33 (4H, m), 3.72 (8H, m).

FAB-Mass: 484 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1664, 1539, 1506, 1489, 1419, 1342, 1290, 1219, 1064, 901.

実施例 373 N - (4 - シアノフェニル) - 4 - (6, 7 - エチレンジオキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド（化合物 373）

収率： 76%

融点： 246-247 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.14 (1H, brs), 8.52 (1H, s), 7.70 (4H, s), 7.39 (1H, s), 7.23 (1H, s), 4.41-4.40 (4H, m), 3.70 (8H, m).

FAB-Mass: 417 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹) : 2218, 1686, 1591, 1568, 1508, 1471, 1443, 1414, 1335, 1311, 1286, 1230, 1198, 912, 849.

実施例 374 N - ベンジル - 4 - (6, 7 - エチレンジオキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 374）

収率： 88%

融点： 103-105 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.58 (1H, s), 7.40-7.29 (7H, m), 5.84 (1H, brt, J=4.6Hz), 4.90 (2H, d, J=4.6Hz), 4.40-4.35 (4H, m), 4.09-4.06 (4H, m), 3.88-3.84 (4H, m).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1568, 1541, 1508, 1477, 1443, 1340, 1286, 1240, 1066, 1003, 914, 901.

実施例 375 4-(6, 7-エチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 375)

収率: 72%

融点: 110-113 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.52 (1H, s), 8.47 (1H, dd, J=5.3Hz, 1.3Hz), 8.43 (1H, d, J=2.3Hz), 7.78 (1H, ddd, J=7.6Hz, 2.3Hz, 1.3Hz), 7.30 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J=7.6Hz, 5.3Hz), 6.97 (1H, brt, J=4.9Hz), 4.94 (2H, d, J=4.9Hz), 4.39-4.34 (4H, m), 4.14-4.10 (4H, m), 3.86-3.82 (4H, m).

FAB-Mass: 423 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1558, 1508, 1443, 1410, 1389, 1348, 1290, 1068, 918, 710.

以下の実施例 376～378においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 8-ジクロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 376 4-(6, 8-ジクロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 376)

収率: 20%

融点: 234-236 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.86 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz), 7.80 (1H, d, J=2.0Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 6.32 (1H, brs), 3.91-3.87 (4H, m), 3.76-3.72 (4H, m), 2.88 (1H, m), 1.23 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 446 ($M^+ + 3$), 444 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1596, 1527, 1490, 1421, 1238, 995, 827.

実施例 377 4-(6, 8-ジクロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物377)

収率: 13%

融点: 195-196 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.86(1H, s), 7.87(1H, d, J=2.3Hz), 7.80(1H, d, J=2.3Hz), 7.34-7.28(4H, m), 7.08(1H, m), 7.00-6.96(4H, m), 6.35(1H, brs), 3.92-3.88(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 496(M⁺+3), 494(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1643, 1600, 1537, 1506, 1488, 1419, 1222, 993.

実施例 378 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6, 8-ジクロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物378)

収率: 11%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.87(1H, s), 7.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.88(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=2.1Hz), 7.49(2H, d, J=8.9Hz), 6.61(1H, brs), 3.93-3.89(4H, m), 3.80-3.76(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 446(M⁺+3), 444(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1672, 1652, 1591, 1508, 1498, 1419, 1247, 990.

以下の実施例379および380においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6, 7-ジヨード-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 379 4-(6, 8-ジヨード-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物379)

収率: 9%

融点: 267-269 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.83(1H, s), 8.59(1H, d, J=1.6Hz), 8.22(1H, d,

$J=1.6\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.30(1H, brs), 3.91-3.87(4H, m), 3.73-3.71(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 627($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1594, 1540, 1486, 1452, 1419, 1238, 995, 937, 827.

実施例 380 4-(6, 8-ジヨード-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物380)

収率: 14%

融点: 242-244°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.84(1H, s), 8.60(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.32(4H, m), 7.08(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.36(1H, brs), 3.92-3.88(4H, m), 3.76-3.72(4H, m).

FAB-Mass: 678($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1600, 1538, 1506, 1488, 1419, 1222, 991.

以下の実施例381および382においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6, 8-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 381 4-(6, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物381)

収率: 86%

融点: 109-110 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.72(1H, s), 7.36-7.25(4H, m), 7.10(1H, brs), 7.04(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.97-6.93(4H, m), 6.78(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 3.90(3H, s), 3.72(8H, m).

FAB-Mass: 486($M^+ +1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1620, 1539, 1506, 1414, 1225, 1159.

実施例 382 4-(6, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物382)

収率: 72% (フリーアイド)

融点: 164-167 °C (2塩酸塩)

¹H-NMR(フリーアイド, CDCl₃) δ(ppm): 8.62(1H, s), 8.58(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 8.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.23(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.14(1H, br), 6.80(1H, d, J=2.3Hz), 6.68(1H, d, J=2.3Hz), 4.94(2H, d, J=5.0Hz), 4.17-4.13(4H, m), 3.98(3H, s), 3.89(3H, s), 3.84-3.81(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺ +1)

IR(2塩酸塩, KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1531, 1470, 1400, 1357, 1323, 1163.

以下の実施例383～385においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7, 8-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 383 4-(7, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物383)

収率: 65%

融点: 189-190 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.66(1H, brs), 8.60(1H, s), 7.83(1H, d, J=9.2Hz), 7.50(2H, d, J=8.9Hz), 7.43-7.32(3H, m), 7.08(1H, m), 6.97-6.93(4H, m), 3.97(3H, s), 3.91(3H, s), 3.78-3.76(4H, m), 3.69-3.68(4H, m).

FAB-Mass: 486(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1633, 1605, 1527, 1506, 1491, 1417, 1282, 1225, 1097, 1012, 997.

実施例 384 N-ベンジル-4-(7, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物384)

収率: 52%

融点: 158-160 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.35-7.26(5H, m), 7.18(1H, d, J=9.2Hz), 6.10(1H, br), 4.90(2H, d, J=4.3Hz), 4.10-4.02(4H, m), 4.05(3H, s), 4.01(3H, s), 3.99-3.91(4H, m).

FAB-Mass: 424(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1552, 1495, 1404, 1325, 1284, 1244, 1097, 1005, 700.

実施例 385 4-(7, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・1塩酸塩（化合物385）

収率: 38%

融点: 208-209 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリービー, CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 8.44(1H, d, J=1.7Hz), 8.43(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 7.76(1H, ddd, J=7.9Hz, 1.7Hz, 1.7Hz), 7.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.2Hz), 7.12(1H, br), 4.94(2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.13(4H, m), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.95-3.91(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺ +1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1533, 1479, 1396, 1367, 1300, 1003.

実施例 386 4-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物386）

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、参考例1で得られる1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 53%

融点: 299-300 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.37(1H, br), 8.61(1H, s), 8.17(2H, d, J=9.2Hz),

7.75(2H, d, J=9.2Hz), 7.53(1H, s), 7.50(1H, s), 3.76-3.57(8H, m), 3.47(3H, s), 3.44(3H, s).

FAB-Mass: 463(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1705, 1668, 1606, 1547, 1502, 1446, 1416, 1329, 1234, 1111, 996, 847, 752.

以下の実施例387および388においては実施例329の4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例5で得られる4-(1,3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート(実施例387ではそのまま用いる)の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例387 4-(1,3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物387)

収率: 96%

融点: 250-251 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.73(1H, s), 7.44(1H, s), 7.38-7.31(4H, m), 7.28(1H, s), 7.05(1H, m), 6.99-6.96(4H, m), 6.73(1H, brs), 4.03(2H, q, J=7.3Hz), 3.77(8H, m), 3.51(3H, s), 1.39(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 524(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1734, 1639, 1602, 1543, 1506, 1487, 1417, 1223, 997.

実施例388 N-ベンジル-4-(1,3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物388)

収率: 57%

融点: 207-208 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.68 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.38-7.30 (5H, m), 7.27 (1H, s), 5.83 (1H, brt, J=4.6Hz), 4.91 (2H, d, J=4.6Hz), 4.16-4.08 (4H, m), 4.03 (2H, q, J=7.3Hz), 3.91-3.87 (4H, m), 3.49 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 462 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1722, 1552, 1539, 1489, 1454, 1427, 1404, 1377, 1352, 1248, 849.

実施例 389 4-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジプロピル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 389)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、参考例3で得られる1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジプロピル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 62%

融点: 179-180 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.70 (1H, brs), 8.61 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.54-7.47 (3H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.09 (1H, m), 6.97-6.94 (4H, m), 4.00-3.91 (4H, m), 3.71 (8H, m), 2.51-2.50 (4H, m), 1.79-1.69 (6H, m).

FAB-Mass: 566 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1722, 1643, 1601, 1487, 1414, 1225, 993, 849, 748.

実施例 390 4-(1, 3-ジブチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 390)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、参考例4で得られる1, 3-ジブチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 50%

融点: 134-136 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.70(1H, brs), 8.61(1H, s), 7.58(1H, s), 7.53-7.48(3H, m), 7.39-7.33(2H, m), 7.09(1H, m), 6.97-6.94(4H, m), 4.03-3.94(4H, m), 3.71(8H, m), 1.73-1.66(4H, m), 1.34-1.29(4H, m), 0.96-0.88(6H, m).

FAB-Mass: 594(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1726, 1643, 1504, 1487, 1414, 1225.

実施例 391 4-(6, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物391)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、6, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 93%

融点: 146-147 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.37-7.27(4H, m), 7.21(1H, s), 7.08(1H, s), 7.04-6.95(5H, m), 6.80(1H, brs), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.72(8H, m), 2.66(3H, s).

FAB-Mass: 500(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1639, 1508, 1489, 1417, 1244, 1225, 1167, 991, 851.

実施例 392 4-(2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物392)

参考例 15 で得られる 4-(2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 2.4g(5.88mmol)のジクロロメタン 20ml 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 20ml を加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸した後、ジメチルホルムアミド 30ml に溶解させ、トリエチルアミン 4.09ml (29.3mmol) 及び 4-(4-フェノキシフェニル)イソシアネート 1.24ml (5.88mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液

を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率：73%

融点：178-179 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 7.36-7.28(4H, m), 7.20(1H, s), 7.11-6.97(5H, m), 7.08(1H, s), 6.50(1H, brs), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.85(4H, m), 3.76-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 522(M⁺ +3), 520(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1632, 1506, 1487, 1416, 1244, 1214, 1142, 997, 953, 868, 849, 749.

実施例 393 4-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物393）

参考例16で得られる4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

収率：79%

融点：114-116 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 7.36-7.27(5H, m), 7.07(1H, m), 7.05-6.96(5H, m), 6.41(1H, brs), 3.99(3H, s), 3.93(3H, s), 3.83-3.82(8H, m), 3.71-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 571(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1641, 1554, 1508, 1489, 1419, 1379, 1240, 993.

以下の実施例394～396においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに4-(1-ピペラジニル)キノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 394 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物394)

収率: 93%

融点: 145-146 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.73(1H, d, J=5.0Hz), 8.07(1H, d, J=8.3Hz), 8.01(1H, dd, J=7.3Hz, 1.3Hz), 7.67(1H, ddd, J=8.3Hz, 7.3Hz, 1.3Hz), 7.51(1H, dd, J=7.3Hz, 7.3Hz), 7.38-7.24(4H, m), 7.18(1H, brs), 7.05(1H, m), 6.97-6.93(4H, m), 6.82(1H, d, J=5.0Hz), 3.80-3.76(4H, m), 3.21-3.18(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1639, 1582, 1506, 1487, 1419, 1396, 1340, 1219, 997, 918, 833, 766, 692.

実施例 395 N-ベンジル-4-(4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物395)

収率: 96%

融点: 75-79 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.63(1H, d, J=5.0Hz), 8.03-7.98(2H, m), 7.66(1H, ddd, J=8.3Hz, 7.3Hz, 1.3Hz), 7.51(1H, m), 7.35-7.23(5H, m), 7.04(1H, brt, J=5.0Hz), 6.76(1H, d, J=5.0Hz), 4.95(2H, d, J=5.0Hz), 4.17-4.14(4H, m), 3.24-3.21(4H, m).

FAB-Mass: 363(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1578, 1533, 1508, 1398, 1335, 1205, 1009, 926, 770.

実施例 396 N-(3-ピコリル)-4-(4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩(化合物396)

収率: 86%

融点: 183-185 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリートリプト, CDCl₃) δ(ppm): 8.70(1H, d, J=5.0Hz), 8.47(1H, dd, J=4.6Hz, 1.6Hz), 8.44(1H, d, J=2.0Hz), 8.05-7.98(2H, m), 7.78(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.6Hz), 7.70(1H, ddd, J=8.6Hz, 8.3Hz, 1.7Hz), 7.51(1H, ddd, J=8.3Hz, 8.3Hz,

1.3Hz), 7.25(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz), 6.85(1H, br), 6.82(1H, d, J=5.0Hz), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.20-4.16(4H, m), 3.30-3.26(4H, m).

FAB-Mass: 364(M⁺+1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1591, 1547, 1512, 1468, 1441, 1371, 1348, 1266, 1219, 1016, 777.

実施例 397 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物397)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、市販の2-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 41%

融点: 203-204 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.20(1H, dd, J=8.3Hz, 1.3Hz), 8.07(1H, dd, J=8.3Hz, 1.3Hz), 7.78(1H, ddd, J=8.3Hz, 8.3Hz, 1.3Hz), 7.63(1H, ddd, J=8.3Hz, 8.3Hz, 1.3Hz), 7.37-7.26(4H, m), 7.17(1H, s), 7.06(1H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.55(1H, brs), 3.84-3.80(4H, m), 3.37-3.34(4H, m).

FAB-Mass: 493(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1639, 1537, 1508, 1489, 1412, 1227, 1134, 995, 949, 771.

実施例 398 N-ベンジル-4-(6-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物398)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、6-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例125と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 76%

融点: 158-159 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.79(1H, d, J=5.3Hz), 8.29(1H, d, J=2.0Hz), 8.13(1H, d, J=8.9Hz), 7.82(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.35-7.23(5H, m), 6.90(1H, d,

$J=5.3\text{Hz}$), 6.36(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.90(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.16-4.13(4H, m), 3.31-3.27(4H, m).

FAB-Mass: 431($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1583, 1531, 1387, 1340, 1315, 1215, 1161, 1113, 1014, 854, 743.

以下の実施例399～402においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例399 4-(6-クロロ-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物399)

収率: 83%

融点: 188-189 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.72(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.60(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.37-7.24(4H, m), 7.07-6.98(2H, m), 6.97-6.93(4H, m), 6.85(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.80-3.76(4H, m), 3.20-3.16(4H, m).

FAB-Mass: 459($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1639, 1537, 1506, 1489, 1417, 1371, 1236, 997, 838.

実施例400 N-ベンジル-4-(6-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物400)

収率: 91%

融点: 173-174 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.96-7.93(2H, m), 7.57(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.33-7.23(5H, m), 6.82(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 6.37(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.90(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.12-4.09(4H, m), 3.23-3.20(4H, m).

FAB-Mass: 399($M^+ + 3$), 397($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1531, 1495, 1450, 1387, 1369, 1360, 1333, 1275, 1225, 1205, 1142, 1011, 957, 926, 860, 843, 735.

実施例 401 N-(4-クロロベンジル)-4-(6-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物401)

収率: 99%

融点: 89-90 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, d, J=5.0Hz), 7.94-7.91(2H, m), 7.58(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.29-7.21(4H, m), 6.82(1H, d, J=5.0Hz), 6.59(1H, br), 4.87(2H, d, J=5.0Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.25-3.21(4H, m).

FAB-Mass: 433(M⁺+3), 431(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1587, 1531, 1510, 1385, 1327, 1227, 1157, 1124, 999, 833.

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1539, 1497, 1371, 1327, 1205, 1014, 841.

実施例 402 4-(6-クロロ-4-キノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩(化合物402)

収率: 86%

融点: 162-164 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリートリニティ, CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, d, J=5.0Hz), 8.44-8.39(2H, m), 7.97-7.94(2H, m), 7.78(1H, d, J=7.9Hz), 7.59(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.29-7.17(2H, m), 6.85(1H, d, J=5.0Hz), 4.94(2H, d, J=4.9Hz), 4.21-4.17(4H, m), 3.27-3.23(4H, m).

FAB-Mass: 400(M⁺+3), 398(M⁺+1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1605, 1585, 1539, 1506, 1471, 1410.

実施例 403 N-ベンジル-4-(6-トリフルオロメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物403)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-トリフルオロメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 93%

融点: 70-71 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.75(1H, d, J=5.0Hz), 8.09(1H, d, J=9.3Hz), 7.82(1H, s), 7.53(1H, d, J=9.3Hz), 7.36-7.30(5H, m), 6.89(1H, d, J=5.0Hz), 6.12(1H, br), 4.91(2H, d, J=4.6Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.29-3.25(4H, m).

FAB-Mass: 447(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1585, 1539, 1512, 1458, 1379, 1336, 1263, 1215, 1167, 1014.

実施例 404 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物404)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、7-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 163-164 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.85(1H, d, J=5.0Hz), 8.39(1H, d, J=1.7Hz), 8.15(1H, d, J=8.9Hz), 7.70(1H, dd, J=8.9Hz, 1.7Hz), 7.37-7.26(4H, m), 7.09(1H, m), 7.05-6.96(5H, m), 6.59(1H, brs), 3.83-3.79(4H, m), 3.30-3.27(4H, m).

FAB-Mass: 493(M⁺ +1)

以下の実施例405および406においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。〈

実施例 405 N-ベンジル-4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物405)

収率: 89%

融点: 84-86 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.59(1H, d, J=5.0Hz), 7.93(1H, d, J=2.0Hz), 7.89(1H, d, J=8.9Hz), 7.39(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.31-7.20(5H, m), 6.96(1H, brt, J=5.0Hz), 6.74(1H, d, J=5.0Hz), 4.90(2H, d, J=5.0Hz), 4.12-4.11(4H, m), 3.22-3.18(4H, m).

FAB-Mass: 399(M⁺+3), 397(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1537, 1504, 1427, 1379, 1335, 1250, 1011, 878, 824, 698.

実施例 406 4-(7-クロロ-4-キノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩(化合物406)

収率: 91%

融点: 170-173 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリートリニタリ, CDCl₃) δ(ppm) : 8.68(1H, d, J=5.0Hz), 8.44(1H, dd, J=4.9Hz, 1.7Hz), 8.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.99(1H, d, J=2.0Hz), 7.92(1H, d, J=8.9Hz), 7.77(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.43(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.25(1H, dd, J=7.9Hz, 4.9Hz), 7.08(1H, brt, J=5.3Hz), 6.81(1H, d, J=5.0Hz), 4.94(2H, d, J=5.3Hz), 4.20-4.16(4H, m), 3.28-3.25(4H, m).

FAB-Mass: 400(M⁺+3), 398(M⁺+1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1606, 1539, 1510, 1443, 1414, 1209, 1012.

実施例 407 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物407)

4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例17で得られる4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 57%

融点: 204-206 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.59(1H, d, J=5.0Hz), 7.40-7.26(6H, m), 7.06(1H, m), 6.98-6.93(5H, m), 6.79(1H, d, J=5.0Hz), 4.01(3H, s), 4.00(3H, s), 3.78(4H,

m), 3.19(4H, m).

FAB-Mass: 485(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1583, 1541, 1508, 1487, 1423, 1248, 1217, 993, 843, 750.

以下の実施例408～410においては、実施例329の4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例18で得られる4-(6,7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート(実施例408ではそのまま用いる)の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例408 4-(6,7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物408)

収率: 100%

融点: 163-164 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.76(1H, s), 7.52(1H, brs), 7.37(1H, s), 7.32(1H, s), 7.29(2H, d, J=7.9Hz), 7.22-7.16(2H, m), 6.95(1H, dd, J=7.9Hz, 1.0Hz), 6.87-6.84(4H, m), 4.31(2H, q, J=7.3Hz), 3.94(3H, s), 3.92(3H, s), 3.70(4H, m), 3.24(4H, m), 1.32(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 557(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1717, 1633, 1506, 1427, 1266, 1215, 1180, 999, 860.

実施例409 N-ベンジル-4-(6,7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物409)

収率: 100%

融点: 174-175 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.78(1H, s), 7.40-7.26(7H, m), 6.18(1H, brt, J=4.6Hz), 4.91(2H, d, J=4.6Hz), 4.40(2H, q, J=7.3Hz), 4.08(4H, m), 4.01(3H, s), 4.00(3H,

s), 3.36-3.33(4H, m), 1.41(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 495(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1701, 1537, 1497, 1475, 1427, 1263, 1203, 860.

実施例 4 1 0 4-(6, 7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物410）

収率: 98%

融点: 92-94 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.79(1H, s), 8.48(1H, dd, J=5.0Hz, 1.3Hz), 8.47(1H, d, J=2.0Hz), 7.80(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.3Hz), 7.41(1H, s), 7.38(1H, s), 7.28(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 6.65(1H, brt, J=5.3Hz), 4.97(2H, d, J=5.3Hz), 4.40(2H, q, J=7.3Hz), 4.13(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.37-3.33(4H, m), 1.41(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 496(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1712, 1502, 1478, 1427, 1263, 1205.

実施例 4 1 1 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(8-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物411）

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、8-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 214-215 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.88(1H, d, J=5.0Hz), 8.24(1H, d, J=7.9Hz), 8.04(1H, d, J=6.9Hz), 7.55(1H, dd, J=7.9Hz, 6.9Hz), 7.37-7.26(4H, m), 7.06(1H, m), 6.99-6.93(5H, m), 3.81-3.77(4H, m), 3.22-3.19(4H, m).

FAB-Mass: 493(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1587, 1538, 1508, 1491, 1417, 1317, 1294, 1230, 1138, 999, 939, 825, 754.

実施例 4 1 2 4 - (8 - クロロ - 4 - キノリル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 2)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) キナゾリンの代わりに、8 - クロロ - 4 - (1 - ピペラジニル) キノリンを用いること以外は、実施例 6 0 と 同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 99%

融点: 174-175 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.82(1H, d, J=5.0Hz), 7.93(1H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, d, J=7.6Hz), 7.43-7.24(6H, m), 7.04(1H, dd, J=7.3Hz, 1.3Hz), 6.96-6.90(4H, m), 6.87(1H, d, J=5.0Hz), 3.78-3.75(4H, m), 3.18-3.15(4H, m).

FAB-Mass: 461(M⁺+3), 459(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1638, 1531, 1506, 1489, 1410, 1225, 996, 931, 831, 768.

実施例 4 1 3 4 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 3)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) キナゾリンの代わりに、6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - 4 - (1 - ピペラジニル) キノリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

融点: 197-198 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.24(1H, d, J=8.6Hz), 7.70(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, s), 7.35-7.25(4H, m), 7.04(1H, m), 6.98-6.93(4H, m), 6.62(1H, brs), 4.07-4.02(2H, m), 3.33-3.23(2H, m), 3.13-3.08(2H, m), 2.93-2.84(2H, m), 2.51(3H, s).

FAB-Mass: 552(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1539, 1508, 1489, 1423, 1381, 1252, 1227, 1190, 1136, 1099, 989, 922, 841, 750.

以下の実施例 414 および 415においては実施例 329 の 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 20 で得られる 4-(1-フタラジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート(実施例 414 ではそのまま用いる)の代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 414 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(1-フタラジニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 414)

収率: 98% (2段階)

融点: 202-203 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 9.20(1H, s), 8.08(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 7.95-7.83(3H, m), 7.41-7.26(4H, m), 7.07(1H, m), 7.00-6.96(4H, m), 6.82(1H, brs), 3.84-3.81(4H, m), 3.66-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 426(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1649, 1587, 1531, 1506, 1487, 1410, 1377, 1228, 1003, 835.

実施例 415 N-(4-ニトロフェニル)-4-(1-フタラジニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 415)

収率: 10%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 12.19(1H, brs), 9.36(1H, s), 8.27(1H, dd, J=8.6Hz, 1.3Hz), 8.17(2H, d, J=9.2Hz), 8.04-7.84(3H, m), 7.77(2H, d, J=9.2Hz), 3.75(4H, m), 3.15(4H, m).

以下の実施例 416 および 417においては実施例 329 の 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 20 (1) で得られる 4-(4-クロロ-1-フタラジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート(実施例 416 ではそのまま用いる)の代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物

を得た。

実施例 4 1 6 4-(4-クロロ-1-フタラジニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 1 6)

収率: 100%

融点: 196-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.25(1H, dd, J=7.3Hz, 3.0Hz), 8.08(1H, dd, J=6.9Hz, 2.3Hz), 7.97-7.90(2H, m), 7.39-7.26(4H, m), 7.04(1H, m), 6.98-6.93(4H, m), 6.88(1H, brs), 3.82-3.78(4H, m), 3.60-3.57(4H, m).

FAB-Mass: 462(M⁺+3), 460(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1655, 1508, 1489, 1410, 1242, 997, 775.

実施例 4 1 7 4-(4-クロロ-1-フタラジニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 1 7)

収率: 68%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 9.21(1H, brs), 8.24(1H, m), 8.17(1H, m), 8.11(2H, d, J=9.2Hz), 8.09-7.98(2H, m), 7.76(2H, d, J=9.2Hz), 3.88-3.84(4H, m), 3.57-3.53(4H, m).

FAB-Mass: 415(M⁺+3), 413(M⁺+1)

実施例 4 1 8 4-(4-ベンジル-1-フタラジニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 1 8)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、1-ベンジル-4-(1-ピペラジニル)フタラジンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 75%

融点: 100-101 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.07-7.99(2H, m), 7.81-7.70(2H, m), 7.39-7.15(10H, m), 7.03(1H, m), 6.97-6.90(4H, m), 4.60(2H, s), 3.81-3.77(4H, m), 3.57-3.53(4H, m).

FAB-Mass: 516(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1541, 1508, 1491, 1414, 1227, 995, 768.

実施例 419 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物419)

4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例21で得られる4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 95% (2段階)

融点: 125-128 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.18(1H, s), 7.49(1H, s), 7.40-7.28(5H, m), 7.06(1H, m), 7.01-6.98(4H, m), 6.77(1H, brs), 4.13-4.04(4H, m), 3.85-3.82(4H, m), 3.63-3.60(4H, m), 1.44(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 538(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1728, 1714, 1645, 1506, 1491, 1471, 1414, 1223, 993, 752.

実施例 420 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-8-イル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物420)

参考例21(5)で得られた4-(8-クロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステル758.4mg(1.65mmol)のジクロロメタン20ml溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸50mlを加え、同温度で5時間攪拌した。溶媒留去後、トルエンで2回共沸し、残渣を酢酸20mlに溶解させ、これに10%パラジウム-炭素300mgの水5ml懸濁液を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒留去後、トリエチルアミンで共沸し、残渣をジメチルホルムアミド10mlに溶解させ、4-ニトロフェニルイソシア

ネート 297.3mg(1.81mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 53%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.18(1H, s), 8.98(1H, brs), 8.11(2H, d, J=7.3Hz), 7.76(2H, d, J=7.3Hz), 7.53(1H, s), 7.49(1H, s), 4.13-4.03(4H, m), 3.90-3.87(4H, m), 3.57-3.54(4H, m), 1.43(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(3H, t, J=7.3Hz).
FAB-Mass: 491(M⁺+1)

実施例421 4-(5-クロロ-1,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物421)

4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例21(5)で得られる4-(8-クロロ-1,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 172-173 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.67(1H, s), 7.49(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.9Hz), 7.32-7.27(2H, m), 7.08-7.02(2H, m), 6.98-6.94(4H, m), 4.16-4.05(4H, m), 3.84-3.80(4H, m), 3.57-3.53(4H, m), 1.44(3H, t, J=7.3Hz), 1.44(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 572(M⁺+1)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1726, 1495, 1412, 1383, 1223.

実施例422 4-(1-イソキノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物422)

4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例19で得られる4-(1-イソキノリル)

- 1 - ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率： 100%

融点： 122-123 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.14(1H, d, J=5.9Hz), 8.08(1H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(1H, dd, J=8.3Hz, 6.9Hz), 7.52(1H, dd, J=8.3Hz, 6.9Hz), 7.35-7.24(5H, m), 7.03(1H, m), 6.96-6.91(5H, m), 3.76-3.72(4H, m), 3.45-3.41(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1637, 1541, 1508, 1489, 1406, 1225.

以下の実施例 423～425においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-（1-ピペラジニル）キナゾリンの代わりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-（1-ピペラジニル）イソキノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 423 4-（6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル）-N-（4-フェノキシフェニル）-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物 423）

収率： 87%

融点： 178-179 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.07(1H, d, J=5.6Hz), 7.37-7.26(5H, m), 7.21(1H, d, J=5.6Hz), 7.05(1H, s), 7.05(1H, m), 6.98-6.95(4H, m), 6.76(1H, brs), 4.01(3H, s), 4.00(3H, s), 3.78-3.74(4H, m), 3.42-3.38(4H, m).

FAB-Mass: 485(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹) : 1633, 1541, 1508, 1489, 1477, 1417, 1377, 1296, 1250, 1215, 1201, 991, 860, 752.

実施例 424 N-ベンジル-4-（6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル）-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物 424）

収率: 76%

融点: 171-172 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.02(1H, d, J=5.6Hz), 7.34-7.24(6H, m), 7.19(1H, d, J=5.6Hz), 7.03(1H, s), 6.18(1H, br), 4.90(2H, d, J=3.3Hz), 4.07(4H, m), 3.98(3H, s), 3.97(3H, s), 3.42-3.40(4H, m).

FAB-Mass: 423(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1568, 1539, 1508, 1479, 1437, 1419, 1335, 1267, 1230, 1215, 1201, 1161, 987.

実施例 4 2 5 4-(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩(化合物425)

収率: 66%

融点: 195-197 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリービー, CDCl₃) δ(ppm): 8.43-8.41(2H, m), 8.01(1H, d, J=5.6Hz), 7.78(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.33(1H, s), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.20(1H, br), 7.19(1H, d, J=5.6Hz), 7.04(1H, s), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.13(4H, m), 3.99(3H, s), 3.98(3H, s), 3.43-3.40(4H, m).

FAB-Mass: 424(M⁺+1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1610, 1535, 1510, 1477, 1446, 1411, 1394, 1381, 1281.

以下の実施例426および427においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)シンノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 2 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-シンノリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物426)

収率: 73%

融点: 165-167 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.85(1H, s), 8.73(1H, brs), 7.65(1H, s), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 7.36(2H, dd, J=8.6Hz, 7.9Hz), 7.15(1H, s), 7.09(1H, m), 6.97-6.94(4H, m), 4.01(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77-3.74(4H, m), 3.41-3.38(4H, m).

FAB-Mass: 486(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1533, 1506, 1435, 1416, 1381, 1229, 997, 868.

実施例 4 2 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-シンノリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物427）

収率: 89%

融点: 181-190 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 8.49(1H, d, J=2.0Hz), 8.46(1H, dd, J=4.9Hz, 1.7Hz), 7.78(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.60(1H, s), 7.28-7.22(2H, m), 7.07(1H, s), 4.98(2H, d, J=5.0Hz), 4.24-4.20(4H, m), 4.05(3H, s), 4.03(3H, s), 3.39-3.36(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1535, 1506, 1437, 1416, 1373, 1288, 1242, 984.

以下の実施例428～431においては、実施例1の6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに(d1)-6, 7-ジメトキシ-4-(トランス-2, 5-ジメチル(1-ピペラジニル))キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 2 8 (d1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-(トランス-2, 5-ジメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物428）

収率: 51%

融点: 182-184 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.38-7.26(5H, m), 7.09-7.04(2H, m),

7.00-6.96(4H, m), 6.54(1H, brs), 4.70(1H, m), 4.39(1H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88(2H, m), 3.82-3.74(2H, m), 1.38(3H, d, J=6.6Hz), 1.33(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 514(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1539, 1508, 1489, 1429, 1333, 1221, 1169.

実施例429 (d 1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-(トランス-2, 5-ジメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物429)

収率: 100%

融点: 226-227 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.15(2H, d, J=9.2Hz), 7.63(2H, d, J=9.2Hz), 7.52(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.09(1H, s), 4.71(1H, m), 4.48(1H, m), 4.01(3H, s), 4.00(3H, s), 3.90-3.89(2H, m), 3.85-3.73(2H, m), 1.37(3H, d, J=6.6Hz), 1.33(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 467(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1647, 1541, 1504, 1417, 1331, 1244, 1109, 1039, 1001, 851, 750.

実施例430 (d 1)-N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-(トランス-2, 5-ジメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物430)

収率: 88%

融点: 102-103 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.35-7.28(5H, m), 7.20(1H, s), 7.06(1H, s), 6.39(1H, brt, J=5.0Hz), 5.01(2H, dd, J=14.5Hz, 5.0Hz), 4.86(1H, dd, J=14.6Hz, 5.0Hz), 4.73(1H, m), 4.24(1H, m), 3.98(3H, s), 3.98(3H, s), 3.95-3.71(3H, m), 1.35(3H, d, J=6.6Hz), 1.27(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 452(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1473, 1429, 1335, 1242, 1211, 1167, 1055.

1003.

実施例 4 3 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-(トランス-2, 5-ジメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 3 1)

収率: 73%

融点: 224-225 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.63(1H, s), 8.49(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz), 8.45(1H, s), 7.79(1H, d, J=7.6Hz), 7.28(1H, dd, J=7.6Hz, 4.6Hz), 7.23(1H, s), 7.05(1H, s), 6.56(1H, br), 5.05(2H, dd, J=15.2Hz, 5.3Hz), 4.91(1H, dd, J=14.9Hz, 5.0Hz), 4.75(1H, m), 4.26(1H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.91(3H, m), 1.35(3H, d, J=6.3Hz), 1.28(3H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 453(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1547, 1508, 1475, 1427, 1406, 1328, 1242, 1001.

以下の実施例 4 3 2～4 3 4においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-ジメトキシ-4-[シス-3, 5-ジメチル(1-ピペラジニル)]キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 3 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-(シス-2, 6-ジメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 3 2)

収率: 95%

融点: 237-238 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.74(1H, s), 8.37(1H, brs), 8.15(2H, d, J=9.2Hz), 7.76(2H, d, J=9.2Hz), 7.37(1H, s), 7.29(1H, s), 4.60(2H, m), 4.05(3H, s), 4.02(3H, s), 4.00(2H, m), 3.21(2H, dd, J=12.9Hz, 4.3Hz), 1.66(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 467(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1535, 1502, 1427, 1329, 1313, 1246, 1140, 1111, 1061, 1003, 851.

実施例 4 3 3 N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)- (シス-2, 6-ジメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 3 3)

収率: 90%

融点: 165-166 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.38-7.29(6H, m), 7.27(1H, s), 5.98(1H, brt, J=4.6Hz), 5.06(2H, m), 4.95(2H, d, J=4.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.97(2H, m), 3.26(2H, dd, J=13.2Hz, 4.3Hz), 1.64(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 452(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1537, 1506, 1475, 1454, 1427, 1335, 1236, 1136, 1003, 698.

実施例 4 3 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)- (シス-2, 6-ジメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 3 4)

収率: 93%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 8.54-8.51(2H, m), 7.78(1H, m), 7.32-7.28(3H, m), 6.32(1H, brt, J=5.0Hz), 5.09(2H, m), 5.01(2H, d, J=5.0Hz), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 4.00(2H, m), 3.27(2H, dd, J=13.2Hz, 4.3Hz), 1.65(6H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 453(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1541, 1506, 1475, 1429, 1371, 1336, 1255, 1236, 1213, 1134, 1061, 1001, 918, 872, 849, 822, 716.

以下の実施例 4 3 5 ~ 4 3 7においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ホモ(1-ピペ

ラジニル) キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 3 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ホモピペラジンカルボキサミド（化合物 4 3 5）

収率：95%

融点：93-96 ℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.58(1H, s), 7.33-7.26(4H, m), 7.21(1H, s), 7.18(1H, s), 7.05(1H, m), 6.97-6.92(4H, m), 6.71(1H, brs), 4.04-3.84(6H, m), 4.00(3H, s), 3.96(3H, s), 3.69-3.65(2H, m), 2.17-2.14(2H, m).

FAB-Mass: 500(M⁺+1)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹) : 1641, 1576, 1508, 1489, 1417, 1356, 1223, 851.

実施例 4 3 6 N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ホモピペラジンチオカルボキサミド（化合物 4 3 6）

収率：89%

融点：86-88 ℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) : 8.50(1H, s), 7.30-7.22(5H, m), 7.17(1H, s), 7.15(1H, s), 6.25(1H, brt, J=5.0Hz), 4.85(2H, d, J=5.0Hz), 4.22-4.20(2H, m), 4.09-4.05(2H, m), 3.97(3H, s), 3.95(3H, s), 3.89-3.85(4H, m), 2.20-2.16(2H, m).

FAB-Mass: 438(M⁺+1)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹) : 1576, 1506, 1454, 1429, 1354, 1250, 1207.

実施例 4 3 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ホモピペラジンチオカルボキサミド・2 塩酸塩（化合物 4 3 7）

収率：61%

融点：177-183 ℃（塩酸塩）

¹H-NMR(フリートリプト, CDCl₃) δ(ppm) : 8.50(1H, s), 8.44(1H, dd, J=4.9Hz, 1.6Hz), 8.38(1H, d, J=2.3Hz), 7.65(1H, ddd, J=7.6Hz, 2.3Hz, 1.6Hz), 7.30(1H, s),

7.18(1H, dd, J=7.6Hz, 4.9Hz), 7.16(1H, s), 6.64(1H, brt, J=5.3Hz), 4.89(2H, d, J=5.3Hz), 4.26-4.24(2H, m), 4.11-4.07(2H, m), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.97(2H, m), 3.90-3.86(2H, m), 2.22-2.17(2H, m).

FAB-Mass: 439(M⁺ +1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1622, 1527, 1502, 1470, 1441, 1392, 1360, 1323, 1284, 1217.

以下の実施例438～439においては、フェニルイソシアネートのかわりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例438 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-メトキシカルボニルメチル-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物438)

収率: 82%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 6.28(1H, brt, J=4.3Hz), 4.49(2H, d, J=4.3Hz), 4.16-4.08(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 3.82(3H, s).

FAB-Mass: 406(M⁺ +1)

実施例439 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-モルホリノフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物439)

収率: 64%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.43(1H, brs), 8.10(1H, d, J=7.4Hz), 7.28(1H, s), 7.20-7.08(4H, m), 4.21-4.16(4H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.92-3.84(8H, m), 2.93-2.90(4H, m).

FAB-Mass: 495(M⁺ +1)

以下の実施例440～444においては、4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボン酸クロリドのかわりに米国特許3723434(1973)に記載の方法で得られる4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸クロリドを用い、4-ブロモベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いること以外は、実施例185と同様

の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 4 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フェナシル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 4 0)

収率: 19%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 8.01(2H, d, J=7.9Hz), 7.64(1H, m), 7.55-7.49(2H, m), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 5.75(1H, brt, J=3.9Hz), 4.82(2H, d, J=3.9Hz), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.73(8H, s).

FAB-Mass: 436(M⁺ +1)

実施例 4 4 1 N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 4 1)

収率: 96%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.66(1H, s), 7.39-7.21(5H, m), 7.09(1H, s), 5.38(1H, brt, J=5.3Hz), 4.43(2H, d, J=5.3Hz), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.69-3.63(8H, m), 1.31(9H, s).

FAB-Mass: 464(M⁺ +1)

実施例 4 4 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メシルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 4 2)

収率: 69%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.80(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.5Hz), 7.28(1H, s), 7.10(1H, s), 5.54(1H, brt, J=5.6Hz), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70(8H, brs), 3.02(3H, s).

FAB-Mass: 486(M⁺ +1)

実施例 4 4 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-スルファモイルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 4 3)

収率: 79%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 8.56(1H, s), 7.76(2H, d, J=8.3Hz), 7.45(2H, d, J=8.3Hz), 7.30(3H, br), 7.24(1H, s), 7.17(1H, s), 4.32(2H, d, J=5.6Hz), 3.93(3H, s), 3.92(3H, s), 3.61-3.59(8H, m).

FAB-Mass: 487 ($M^+ + 1$)

実施例 4 4 4 N-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニルメチル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 4 4 4)

収率: 97%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.90-6.82 (4H, m), 5.21 (1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.31 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.06-3.95 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.74-3.63 (8H, m), 3.59-3.48 (2H, m).

FAB-Mass: 466 ($M^+ + 1$)

以下の実施例 4 4 5～4 4 7においては、4-プロモベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いること以外は、実施例 1 8 5と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 4 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フェナシル-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 4 5)

収率: 42%

融点: 99-100 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.67 (1H, m), 7.54 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.13 (1H, s), 6.94 (1H, br), 5.19 (2H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 4.20-4.16 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.91-3.87 (4H, m).

FAB-Mass: 452 ($M^+ + 1$)

実施例 4 4 6 N-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルメチル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 4 6)

収率: 91%

融点: 108-111 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63 (1H, s), 7.32-7.22 (5H, m), 7.09 (1H, s), 5.56 (1H, br, $J=4.3\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 4.00-3.91 (4H, m), 3.98 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 3.84-3.80 (4H, m), 1.02 (2H, m), 0.93 (2H, m).

FAB-Mass: 500 ($M^+ + 3$), 498 ($M^+ + 1$)

実施例 4 4 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(4-イミダゾリル)エチル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 4 7)

収率: 35%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.99 (1H, brs), 7.60 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, s), 6.88 (1H, s), 4.16-4.13 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.93-3.83 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 428 ($M^+ + 1$)

以下の実施例 4 4 8 ~ 4 5 6においては、4-イソプロピルベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いること以外は、実施例 1 5 4と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 4 8 N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-メチル-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 4 8)

収率: 58%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.40-7.26 (6H, m), 7.12 (1H, s), 4.95 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.75 (8H, m), 3.05 (3H, s).

FAB-Mass: 438 ($M^+ + 1$)

実施例 4 4 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 4 9)

収率: 64%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.72 (1H, brs), 7.24 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.08-4.06 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.85-3.82 (8H, m), 3.14-3.11 (4H, m).

FAB-Mass: 495 ($M^+ + 1$)

実施例 4 5 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 5 0)

収率: 57%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.69 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.01 (2H, d, J=8.3Hz), 7.93 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=7.9Hz), 7.57 (2H, d, J=8.3Hz), 7.36 (1H, d, J=7.9Hz), 7.26 (1H, s), 7.24 (1H, s), 4.17 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.87 (4H, m), 2.46 (3H, s).

FAB-Mass: 557 (M⁺ +1)

実施例 4 5 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(2-ピリジル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 1)
収率: 72%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, d, J=4.6Hz), 8.65 (1H, s), 7.98-7.95 (2H, d, J=8.6Hz), 7.78-7.67 (3H, m), 7.31-7.20 (4H, m), 7.08 (1H, s), 4.16-4.06 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.93-3.80 (4H, m).

FAB-Mass: 487 (M⁺ +1)

実施例 4 5 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-チエニルメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 2)
収率: 82%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J=5.3Hz, 1.0Hz), 7.23 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=3.6Hz, 1.0Hz), 6.96 (1H, dd, J=5.3Hz, 3.6Hz), 6.18 (1H, brt, J=4.6Hz), 5.08 (2H, d, J=4.6Hz), 4.12-4.07 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m).

FAB-Mass: 430 (M⁺ +1)

実施例 4 5 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(2-ピリジル)エチル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 3)
収率: 82%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 8.12 (1H, br), 7.63 (1H, ddd, J=7.9Hz, 7.6Hz, 1.7Hz), 7.26-7.18 (3H, m), 7.13 (1H, s), 4.15-4.06 (6H, m), 4.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.88-3.85 (4H, m), 3.11 (2H, t, J=5.9Hz).

FAB-Mass: 439 (M⁺ +1)

実施例 454 N-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニルメチル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物454)

収率: 98%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.90-6.83(4H, m), 6.20(1H, brt, J=5.3Hz), 4.53(1H, m), 4.36(1H, dd, J=11.6Hz, 2.3Hz), 4.27(2H, m), 4.11-4.04(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.95(1H, m), 3.92-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 482(M⁺ +1)

実施例 455 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(1, 2, 4-トリアゾリル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物455)

収率: 61%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.57(1H, brs), 9.25(1H, s), 8.56(1H, s), 8.23(1H, s), 7.79(2H, d, J=8.6Hz), 7.53(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 7.24(1H, s), 4.17-3.99(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.88-3.89(4H, m).

実施例 456 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(2-オキソピロリジニル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物456)

収率: 58%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 9.39(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.23(1H, s), 4.13(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 4.05-3.81(6H, m), 2.49-2.46(2H, m), 2.09-2.03(2H, m).

実施例 457 N-(4-アセトアミドフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物457)

実施例221で得られたN-(4-アミノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド514.0mg(1.26mmol)のジクロロメタン10ml溶液に、氷冷下無水酢酸0.18ml(1.89mmol)およびトリエ

チルアミン 0.53ml(3.78mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、無水酢酸 0.18ml(1.89mmol)およびトリエチルアミン 0.53ml(3.78mmol)を加え、更に終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率：34%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.79(1H, brs), 8.57(1H, s), 8.56(1H, brs), 7.44(2H, J=8.9Hz), 7.37(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.68(8H, m), 1.90(3H, s).

FAB-Mass: 451(M⁺ +1)

実施例458 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(3-エチルチオウレイド)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物458)

実施例221で得られたN-(4-アミノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 514.0mg(1.26mmol)のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、エチルイソチオシアネート 0.13ml(1.51mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、エチルイソチオシアネート 0.13ml(1.51mmol)を加え、更に終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率：33%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.42(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, s), 6.82(1H, brs), 6.01(1H, br), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m), 3.65(2H, m), 1.18(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 496(M⁺ +1)

実施例459 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物459)

実施例208で得られた4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド

152.7mg(0.33mmol)をエタノール10mlに懸濁させ、10規定水酸化ナトリウム水溶液1mlおよび30%過酸化水素水1mlを加え、終夜攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、4規定塩酸で中性にした後、ジクロロメタンで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率：20%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.67(1H, s), 7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 6.84-6.78(3H, m), 5.95(2H, s), 4.80(1H, brt, J=5.3Hz), 4.37(2H, d, J=5.3Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.63(8H, m).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

実施例460 4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物460）

6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンのかわりに6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例208と同様の方法により目的化合物を得た。

収率：47%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.65(1H, s), 7.68(1H, s), 7.04(1H, s), 6.87-6.77(3H, m), 5.97(2H, s), 5.95(1H, brt, J=4.6Hz), 4.80(2H, d, J=4.6Hz), 4.09-4.07(4H, m), 3.93(3H, s), 3.89-3.85(4H, m), 2.40(3H, s).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

実施例461 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物461）

実施例361で得られたN-ベンジル-4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド4.26g(9.44mmol)のエタノール100mlおよび水10ml懸濁液に、氷冷下で鉄粉4.26g(76.3mmol)および塩化第二鉄・六水和物430mg(1.59mmol)を加え、アルゴン雰囲気下で4時間加熱還流した。鉄粉をセライトで濾別し、溶媒留去した後、残渣をシリカゲルクロマ

トクラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 92%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.54 (1H, s), 7.38-7.37 (5H, m), 7.07 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.76 (1H, brt, J=4.6Hz), 4.91 (2H, d, J=4.6Hz), 4.07-4.04 (4H, m), 3.78-3.74 (4H, m), 3.61 (1H, br), 3.30 (2H, m), 1.68 (2H, brs), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 422 (M⁺ +1)

実施例 4 6 2 4-(6-アセトアミド-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 6 2)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 528mg (1.25mmol) のジメチルホルムアミド 15ml 溶液に、トリエチルアミン 0.57ml (4.09mmol) および無水酢酸 0.31ml (3.29mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 27%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.32-7.23 (5H, m), 6.74 (1H, s), 6.28 (1H, brt, J=5.0Hz), 4.86 (2H, d, J=5.0Hz), 4.75 (1H, br), 3.93 (4H, m), 3.73 (4H, m), 3.06 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.19 (3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 464 (M⁺ +1)

実施例 4 6 3 4-(6-ベンズアミド-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 6 3)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 504.9mg (1.20mmol) のジクロロメタン 15ml 溶液に、トリエチルアミン 0.50ml (3.6mmol) およびベンゾイルクロリド 0.17ml (1.44mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶

媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率：38%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 9.23(1H, br), 8.36(1H, s), 7.97(2H, d, J=7.3Hz), 7.57-7.22(9H, m), 6.79(1H, s), 6.31(1H, brt, J=4.6Hz), 4.83(2H, d, J=4.6Hz), 4.65(1H, br), 4.06-3.86(4H, m), 3.67(4H, m), 3.05(2H, dq, J=6.9Hz, 4.6Hz), 1.17(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 526(M⁺ +1)

実施例464 N-ベンジル-4-[7-エチルアミノ-6-(3-エチルウレオド)-4-キナゾリニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物464）

実施例461で得られた4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 502.5mg(1.19mmol)のジメチルホルムアミド10ml溶液に、エチルイソチオシアネート0.10ml(1.19mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。更にエチルイソチオシアネート0.10ml(1.19mmol)を加え、80℃で4時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率：29%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 13.00(1H, brs), 8.59(1H, s), 7.77-7.74(3H, m), 7.64(1H, s), 7.36-7.31(5H, m), 4.36(2H, m), 4.00(4H, m), 3.79(4H, m), 3.55(2H, m), 3.37-3.28(2H, m), 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 1.13(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 509(M⁺ +1)

実施例465 N-ベンジル-4-[7-エチルアミノ-6-メシルアミノ-4-キナゾリニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド（化合物465）

実施例461で得られた4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 528mg(1.25mmol)のジメチルホルムアミド15ml溶液に、トリエチルアミン0.57ml(4.09mmol)および

メタンスルホニルクロリド 0.31ml (1.55mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。更にメタンスルホニルクロリド 0.06ml (0.31mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 6%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.48 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.36-7.29 (5H, m), 6.80 (1H, s), 5.94 (1H, brt, J=4.9Hz), 5.27 (1H, br), 4.88 (2H, d, J=4.9Hz), 4.05-4.01 (4H, m), 3.89-3.86 (4H, m), 3.19 (2H, m), 3.01 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 500 (M⁺ +1)

実施例 4 6 6 N-(2-クロロエチル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 6 6)

実施例 1 のフェニルイソシアネートのかわりに 2-クロロエチルイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 60%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.14 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.72-3.64 (12H, m).

FAB-Mass: 382 (M⁺ +3), 380 (M⁺ +1)

実施例 4 6 7 N-ベンジル-4-(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-チオキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 6 7)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 502.7mg (1.19mmol) のエタノール 10ml 溶液に、トリエチルアミン 1.66ml (11.9mmol) および二硫化炭素 10ml (166mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 41%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 13.00(1H, br), 8.60(1H, s), 8.32(1H, brt, J=5.6Hz), 7.76(1H, s), 7.65(1H, s), 7.33-7.23(5H, m), 4.83(2H, d, J=5.6Hz), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.07(4H, m), 3.82(4H, m), 1.29(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 464(M⁺ +1)

実施例 4 6 8 N-ベンジル-4-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 6 8)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 528mg(1.25mmol)のジメチルホルムアミド 15ml 溶液に、トリエチルアミン 0.57ml(4.09mmol)および無水酢酸 0.31ml(3.29mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 5%

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.68(1H, s), 8.21(1H, s), 7.79(1H, s), 7.38-7.27(5H, m), 5.95(1H, brt, J=4.6Hz), 4.91(2H, d, J=4.6Hz), 4.16-3.93(8H, m), 3.09(2H, q, J=7.3Hz), 2.69(3H, s), 1.48(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 446(M⁺ +1)

実施例 4 6 9 N-ベンジル-4-(3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-g]キナゾン-8-イル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 4 6 9)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 504.4mg(1.20mmol)のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、氷冷下でピリジン 0.29ml(3.60mmol)およびオキザリルクロリド 0.13ml(1.49mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、80℃で5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 55%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.36(1H, s), 8.14(1H, s), 7.91(1H, s), 7.37-7.31(5H, m), 6.16(1H, brt, J=4.6Hz), 4.92(2H, d, J=4.6Hz), 4.33(2H, q, J=7.3Hz), 4.16-4.08(4H, m), 4.00-3.97(4H, m), 1.26(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 432(M⁺ +1)

参考例1 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン

(1) 公知の方法(特開昭61-207388)により得られる1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル7.86g(40.9mmol)の無水酢酸100ml溶液に発煙硝酸3.46ml(86.4mmol)を加え、0℃で3.5時間攪拌した。反応溶液を氷水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、1, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル7.78g(80%)を得た。

(2)(1)で得られた化合物7.78g(32.8mmol)のジメチルホルムアミド100ml溶液に氷冷下で水素化ナトリウム3.94g(98.5mmol)を加え、同温度で15分間攪拌し、これにヨウ化メチル6.13ml(98.5mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル8.58g(99%)を得た。

(3)(2)で得られた化合物8.58g(32.4mmol)のエタノール100ml溶液に10%パラジウム-炭素1.6gを加え、水素雰囲気下、室温で5.5時間攪拌した。濾過助剤を用いて触媒を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮することにより、6-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルを得た。

(4) (3)で得られた化合物のホルムアミド100ml溶液を190℃で2時間攪拌した。反応溶液を冷却後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取することにより、1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチルイミダゾ-2H, 7H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-2, 8-ジオン4.73g(2段階で64%)を得

た。

(5) (4) で得られた化合物 4.73g(20.6mmol) をオキシ塩化リン 50ml 中で 1.5 時間加熱還流した。反応液を冷却後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、これに氷水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、8-クロロ-1,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリンを得た。

(6) 無水ピペラジン 17.72g(206mmol) のイソプロピルアルコール 100ml 溶液に (5) で得られた化合物を加え、加熱還流した。反応液を濃縮後、得られた残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより、標記化合物を得た。

参考例 2 1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン

参考例 1 (1) で得られた 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルおよびヨウ化エチルを用い、参考例 1 (2) ~ (6) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 3 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジプロピル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン

参考例 1 (1) で得られた 1, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルおよびヨウ化プロピルを用い、参考例 1 (2) ~ (6) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 4 1, 3-ジブチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン

参考例 1 (1) で得られた 1, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルおよびヨウ化ブチルを用い、参考例 1 (2) ~ (6) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 5 4-(1, 3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) WO 95-06648に記載の方法で得られる7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン 5.42g(23.2mmol)をオキシ塩化リン 60ml 中で2時間加熱還流した。反応液を放冷後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、トルエンで2回共沸した。残渣をTHF50mlに溶解させ、無水ピペラジン 19.95g(232.0mmol)のエタノール 50ml 溶液に、氷冷下でゆっくり滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより、7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリン 6.28g(94%)を得た。

(2) 7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリン 1.08g(3.75mmol)のジクロロメタン 20ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 2.61ml(18.7mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート 1.33ml(5.79mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 1.39g(92%)を得た。

(3) (2)で得られた化合物 1.29g(3.22mmol)のエタノール 20ml 懸濁液に、10%パラジウム-炭素 300mg を加え、水素気流下、室温で6時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジメチルホルムアミド 20ml に溶解させ、トリエチルアミン 2.25ml(16.1mmol)および1, 1'-カルボニルジイミダゾール 1.05g(6.48mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80°Cで4.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-(1, 3-ジヒドロ-3-エチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 2.02g(quant.)を得た。

(4) (3)で得られた化合物 1.42g(3.57mmol)のジメチルホルムアミド 15ml 溶

液に、氷冷下で 60%水素化ナトリウム 213.7mg(14.8mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌し、これにヨウ化メチル 0.44ml(7.07mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 748.6mg(51%)を得た。

参考例 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボン酸クロリド

チオホスゲン 3.06ml(40.1mmol)のジクロロメタン 100ml 溶液に、南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリン 10g(36.5mmol)のジクロロメタン 100ml 溶液およびトリエチルアミン 12.4ml(89.1mmol)を氷冷下でゆっくり加えた。アルゴン雰囲気下、同温度で 2 時間攪拌した後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 6.65g(52%)を得た。

参考例 7 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販の 2-アミノ-4, 5-ジフルオロ安息香酸 4.81g(27.8mmol)のエタノール 20ml 溶液に、ビペリジン 1.92ml(19.4mmol)および 1, 3, 5-トリアジン 2.25g(27.8mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、6. 5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒留去し、残渣に水を加え、4 規定塩酸で中和し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、6, 7-ジフルオロ-4(3H)-キナゾロン 4.37g(86%)を得た。

(2) (1) で得られた化合物 1.89g(10.4mmol)を、オキシ塩化リン 25ml 中で 1.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、トルエンで 2 回共沸した。残渣を THF20ml とジメチルホルムアミド 5ml に溶解させ、トリエチルアミン 7.25ml (52.0mmol)および N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 4.84g(26.0mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。溶媒留去後、残渣に水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 2.60g(71%)を得た。

参考例 8 4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペ

ラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販のバニリン酸 52.6g(313mmol)のジメチルホルムアミド 250ml 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム 129.8g(939mmol)をゆっくり加え、次いで臭化ベンジル 78.2ml(657mmol)をゆっくり加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後することにより、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸ベンジルエステル 104.2g(96%)を得た。

(2) (1)で得られた化合物 22.5g(64.7mmol)の無水酢酸 200ml 溶液を -15℃ に冷却し、発煙硝酸 6.11ml(153mmol)を加え、氷冷下で 7.5 時間攪拌した。反応液を冰水にあけ、水酸化ナトリウム水溶液で pH=7 に調整し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸ベンジルエステル 25.6g(100%)を得た。

(3) (2)で得られた化合物 10.2g(25.9mmol)の酢酸 120ml 溶液に、氷冷下で亜鉛末 9.6g(146mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。亜鉛末をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣にジクロロメタンを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシ安息香酸ベンジルエステル 9.2g(97%)を得た。

(4) (3)で得られた化合物 9.15g(25.2mmol)をホルムアミド 100ml 中で 150℃ で 1.5 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(3H)-キナゾロン 6.18g(87%)を得た。

(5) (4)で得られた化合物 6.83g(24.2mmol)をオキシ塩化リン 80ml 中で 3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、トルエンで 2 回共沸した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン 6.66g(92%)を得た。

(6) (5)で得られた化合物 6.66g(22.2mmol)を THF 50ml に溶解させ、トリエ

チルアミン 15.5ml(111mmol)およびN-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 12.4g(66.5mmol)を加え、アルゴン雰囲気下で4時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 9.25g(93%)を得た。

(7) (6)で得られた化合物 4.67g(10.4mmol)をエタノール 40mlに溶解させ、10% パラジウム-炭素 1gを加え、水素気流下、40℃で4時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジメチルホルムアミド 30mlに溶解させ、炭酸カリウム 1.72g(12.4mmol)およびヨウ化エチル 1.24ml(12.4mmol)を加え、アルゴン雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより、標記化合物 3.28g(82%)を得た。

参考例 9 4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 8 (6)で得られる(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよびヨウ化イソプロピルを用い、参考例 8 (7)に記載した方法に準じて反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 10 4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

市販のイソバニリン酸を用いること以外は、参考例 8 (1)～(7)に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 11 4-(7-メトキシ-6-メシルオキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販のイソバニリン酸を用いること以外は、参考例 8 (1)～(6)に記載した方法に準じて順次反応させることにより、(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを

得た。

(2) (1)で得られた化合物 965.4mg(2.15mmol)をエタノール 20mlに溶解させ、10% パラジウム－炭素 200mgを加え、水素気流下、50℃で12.5時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン 10mlに溶解させ、トリエチルアミン 0.90ml(6.46mmol)および塩化メタンスルホニル 0.25ml(3.23mmol)を加え、アルゴン雰囲気下室温で終夜攪拌した。ピリジン 15mlを加え、更に終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより、標記化合物 609.6mg(65%)を得た。

参考例 12 4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

WO 95-06648に記載の方法で得られる7-クロロ-6-ニトロ-4(3H)-キナゾロンを使う以外は、参考例7の(2)に準じて標記化合物を得た(45%)。

参考例 13 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.), 4191-4206(1956)に記載の方法で得られる4(3H)-ベンゾ[g]キナゾロンを使う以外は、参考例7の(2)に準じて標記化合物を得た(43%)。

参考例 14 4-(6,7-エチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 40, 356-363(1975)に記載の方法で得られる6,7-エチレンジオキシ-4(3H)-キナゾロンを使う以外は、参考例7の(2)に準じて標記化合物を得た(45%)。

参考例 15 4-(2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

市販の2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン 4.62g(17.8mmol)のジメチルホルムアミド 50ml溶液に、トリエチルアミン 12.4ml(89.1mmol)および

N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 3.65g(19.6mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 7.15g(98%)を得た。

参考例 16 4-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 15 で得られた化合物 1.22g(2.99mmol)のN-メチルピロリドン15ml溶液に、モルホリン 1.30ml(14.9mmol)を加え、140°Cで3時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加えて析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 850.9mg(62%)を得た。

参考例 17 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 68, 1264-1266 (1946). に記載の方法で得られる 4-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシキノリンを使う以外は、参考例 7 の (2) に準じて標記化合物を得た(10%)。

参考例 18 4-(6, 7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 14, 1060-1066 (1971) に記載の方法で得られる 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニルキノリンを使う以外は、参考例 15 に準じて標記化合物を得た(91%)。

参考例 19 4-(1-イソキノリル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

市販の 1, 3-ジクロロイソキノリンを使う以外は、参考例 19 に準じて標記化合物を得た(2段階、77%)。

参考例 20 4-(1-フタラジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販の 1, 4-ジクロロフタラジン 2.09g(10.5mmol)のN-メチルピロリドン 20ml 溶液に、トリエチルアミン 7.32ml(52.5mmol)および N-tert-ブトキ

シカルボニルビペラジン 2.35g(12.6mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、70℃で2時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、4-(4-クロロ-1-フタラジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 2.77g(76%)を得た。

(2) (1)で得られた化合物 2.30g(6.59mmol)を酢酸 30ml に溶解させ、10% パラジウム-炭素 500mg を加え、水素気流下、50℃で3時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒留去後、トルエンで2回共沸させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 801.6mg(39%)を得た。

参考例 2 1 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.), 28, 1389-1392 (1987)に記載の方法により合成できる 1, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメチル-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 48g(296mmol)のジメチルホルムアミド 200ml 溶液に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム 25g(625mmol)を加え、10分間攪拌した後、ヨウ化エチル 50ml(625mmol)を加え、同温度でさらに1時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して、1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメチル-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンを得た 37.6g(58%)。

(2) (1)で得られた化合物 47g(215mmol)を tert-ブタノール 500ml と水 500ml の混合溶媒に溶解し、110℃で加熱攪拌しながら、過マンガン酸カリウム 170g(1.08mol)を徐々に加えた。同温度で1時間加熱攪拌したの後、セライトを用いて熱時濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ここに 2N 塩酸水溶液を滴下し、析出した結晶を濾別し水で洗浄して 1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5, 6-ジカルボン酸 40g(67%)を得た。

(3) (2)で得られた化合物 39.6mg(142mmol)を酢酸 200ml と水 200ml の混合

溶媒に溶解し、氷冷下でヒドラジン一水和物 35ml(722mmol)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、水、次いでメタノールで洗浄、乾燥後、1, 3-ジエチル-1, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H, 6H, 7H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-2, 5, 8-トリオン 27.6g(71%)を得た。

(4) (3) で得られた化合物を用いること以外は、参考例7の(2)に準じて反応させることにより、5, 8-ジクロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-2-オン(64%)を得た。

(5) (4) で得られた化合物を用いること以外は、参考例19の(1)に準じて反応させることにより、4-(8-クロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステル 1.81g(89%)を得た。

(6) (5) で得られた化合物 954.8mg(2.07mmol)の酢酸 10ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 200mg の水 2ml および酢酸 3ml の懸濁液を加え、水素気流下、50℃で5.5時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製することで、標記化合物 453.1mg(51%)を得た。

製剤例1 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物77	100mg
乳糖	60mg
馬鈴薯でんぶん	30mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タル色素	微量

製剤例2 散剤

常法により次の組成からなる散剤を作成する。

化合物77	150mg
乳糖	280mg

製剤例 3 シロップ剤

常法により次の組成からなるシロップ剤を作成する。

化合物 77	100 mg
精製白糖	40 g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	40 mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	10 mg
ストロベリーフレーバー	0.1 cc

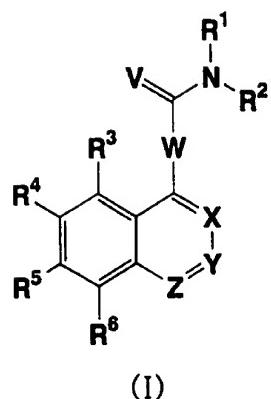
これに水を加えて全量 100 cc とする。

産業上の利用可能性

本発明により、PDGF 受容体のリン酸化を阻害し異常な細胞増殖や遊走を阻害することにより動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体硬化症等の細胞増殖性疾患の予防または治療に対して有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供することができる。

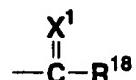
請求の範囲

(1) 一般式 (I)

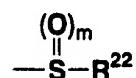


{式中、Vは酸素原子または硫黄原子を表し、Wは環上の炭素が同一もしくは異なって1～4個のアルキル基で置換されていてもよい1, 4-ピペラジンジイルまたは1, 4-ホモピペラジンジイルを表し、R¹は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表し、R²は置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基、-COR¹⁰（式中、R¹⁰はR¹と同義である）または-SO₂R¹¹（式中、R¹¹は置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキ

ル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す) を表し、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は同一または異なるて水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは非置換のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、-OR¹² [式中、R¹²は前記R¹⁰と同義であるか、-COR¹³ (式中、R¹³は前記R¹⁰と同義である) または-SO₂R¹⁴ (式中、R¹⁴は前記R¹¹と同義である) を表す]、-NR¹⁵R¹⁶ [式中、R¹⁵は前記R¹⁰と同義であり、R¹⁶は前記R¹⁰と同義であるか、-SO₂R¹⁷ (式中、R¹⁷は前記R¹¹と同義である) または

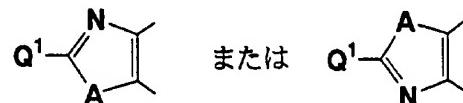


[式中、X¹は酸素原子または硫黄原子を表し、R¹⁸はR¹⁰と同義であるか、-OR¹⁹ (式中、R¹⁹は前記R¹¹と同義である) または-NR²⁰R²¹ (式中、R²⁰は前記R¹⁰と同義であり、R²¹は前記R¹⁰と同義であるか、R²⁰とR²¹が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す) を表すか、R¹⁵とR¹⁶が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す]、

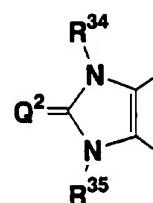


[式中、mは0～2の整数を表し、mが0のときR²²は前記R¹⁰と同義であり、mが1のときR²²は前記R¹¹と同義であり、mが2のときR²²は前記R¹¹と同義であるか、-OR²³ (式中、R²³は前記R¹⁰と同義である) または-NR²⁴R²⁵ (式中、R²⁴およびR²⁵は同一または異なるてそれぞれ前記R¹⁰と同義であるか、R²⁴とR²⁵が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す) を表す] または-COR²⁶ [式中、R²⁶は前記R¹⁰と同義

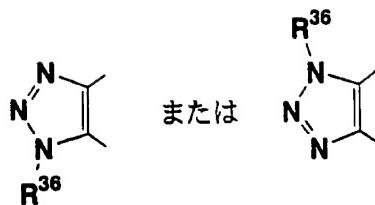
であるか、 $-\text{O R}^{27}$ （式中、 R^{27} は前記 R^{10} と同義である）または $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ （式中、 R^{28} および R^{29} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{28} と R^{29} が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表すか、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうちの隣りあう2つが一緒にになってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを表すか、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうちの隣りあう2つがそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換のフェニル環を形成するか、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 または R^5 と R^6 がそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒にになって



[式中、Aは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{30}-$ （式中、 R^{30} は前記 R^{10} と同義である）を表し、 Q^1 は前記 R^{10} と同義であるか、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ （式中、 R^{31} および R^{32} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{31} と R^{32} が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）または $-\text{SR}^{33}$ （式中、 R^{33} は前記 R^{10} と同義である）を表す]、または



（式中、 R^{34} および R^{35} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であり、 Q^2 は酸素原子、硫黄原子または $=\text{N}-\text{C}\text{N}$ を表す）または



(式中、R³⁶は前記R¹⁰と同義である)を表し、Zは窒素原子またはC-R⁷〔式中、R⁷は前記R¹⁰と同義であるか、ハロゲン原子、-OR³⁷（式中、R³⁷は前記R¹⁰と同義である）、-SR³⁸（式中、R³⁸は前記R¹⁰と同義である）または-NR³⁹R⁴⁰（式中、R³⁹は前記R¹⁰と同義であり、R⁴⁰は前記R¹⁰と同義であるか、R³⁹とR⁴⁰が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表し、Yは窒素原子またはC-R⁸（式中、R⁸は前記R⁷と同義である）を表し、Xは窒素原子またはC-R⁹〔式中、R⁹は水素原子または-COOOR⁴¹（式中、R⁴¹は前記R¹⁸と同義である）を表す〕を表す。但し、X、YおよびZの少なくとも一つは窒素原子を表す}で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(2) Wが4-ピペラジンジイルである請求の範囲(1)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(3) XおよびZが窒素原子を表し、YがCHである請求の範囲(2)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(4) R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたはR¹²である請求の範囲(3)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(5) R¹²がメチルである請求の範囲(4)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(6) R¹が水素原子を表し、R²が置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基である請求の範囲(5)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(7) R^2 が置換もしくは非置換のアリール基またはヘテロアリール基を表し、Vが酸素原子である請求の範囲(6)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(8) R^2 が置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表し、Vが硫黄原子である請求の範囲(6)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(9) 一般式(I)で表わされる含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有してなる医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁶ C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 2-167277, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), June 27, 1990 (27. 06. 90) (Family: none)	1 - 9
Y	JP, 6-247942, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), September 6, 1994 (06. 09. 94) (Family: none)	1 - 9
Y A	JP, 58-172379, A (Showa Denko K.K.), October 11, 1983 (11. 10. 83) (Family: none)	1-5, 9 6 - 8
Y A	JP, 60-120872, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), June 28, 1985 (28. 06. 85) (Family: none)	1-5, 9 6 - 8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search November 14, 1997 (14. 11. 97)		Date of mailing of the international search report November 26, 1997 (26. 11. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03510

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int. C1' C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12
 , 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
 Int. C1' C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12
 , 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
 CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 2-167277, A (協和醸酵工業株式会社)、27. 6月. 1990 (27. 06. 90) (ファミリーなし)	1-9
Y	JP, 6-247942, A (協和醸酵工業株式会社)、6. 9月. 1994 (06. 09. 94) (ファミリーなし)	1-9
Y A	JP, 58-172379, A (昭和電工株式会社)、11. 10月. 1983 (11. 10. 83) (ファミリーなし)	1-5, 9 6-8
Y A	JP, 60-120872, A (協和醸酵工業株式会社)、28. 6月. 1985 (28. 06. 85) (ファミリーなし)	1-5, 9 6-8

C欄の書きにも文献が例挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたものの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願

日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 11. 97

国際調査報告の発送日

26. 11. 97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）



4C 7019

佐野 整博

電話番号 03-3581-1101 内線 3452